Machine Translated by Google

11. juni 2024

Foreløbig personalerapport om undersøgelse af risikabelt MPXV-eksperiment ved National Institute of Allergi and Infectious Diseases

ENERGY & COMMERCE
CHAIR RODGERS

Machine Translated by Google

Indholdsfortegnelse:

I. Resumé - 3

II. Tidslinje for undersøgelse - 9

III. Virussen - 10

IV. Eksperimentet - 13

V. Materielt vildledende og potentielt falske fremstillinger til udvalget - 16

VI. Efterforskningens historie - 18

VII. Yderligere bemærkninger - 28

VIII. Konklusioner og næste trin - 29

IX. Udestående spørgsmål - 30

X. Midlertidige fund og anbefalinger – 30

XI. Bilag I – 34

XII. Bilag II – 51

XIII. Bilag III - 57

Machine Translated by Google

Executive Summary

Siden oktober 2022 har komitéen for energi og handels republikanske medlemmer (E&C eller komiteen) undersøgt et forskningsprojekt om MPXV, en virus, der forårsager mpox (tidligere kendt som "monkeypox"), planlagt og/eller gennemført på National Institute af allergi og infektionssygdomme (NIAID). I henhold til regel X paragraf 1(f) i det amerikanske Repræsentanternes Hus er E&C udvalget med jurisdiktion over folkesundhed
agenturer, herunder NIAIDs moderagentur, National Institutes of Health (NIH) og føderal biomedicinsk forskning. Komiteen har en lang historie med at føre tilsyn med føderalt finansieret virologiforskning, herunder undersøgelse af ulykker i laboratorier med høj indeslutning og undersøgelse af føderale politikker relateret til biosikkerhed, biosikkerhed og
potentielt risikable eksperimenter.1

En artikel i magasinet *Science* den 15. september 2022 om MPXV indeholdt et interview med Dr. Bernard Moss, en fremtrædende koppevirolog, som har arbejdet i årtier ved NIAID og er en NIH Distinguished Investigator.2 I interviewet bemærkede Dr. Moss, at han og hans kolleger havde

[1] Dette inkluderer at undersøge omstændighederne omkring Food and Drug Administrations (FDA) opdagelse af uregistrerede og ukorrekt opbevarede kopper hætteglas i et kølerum, som agenturet derefter brugte på NIH i 2014 i strid med internationale aftaler, der begrænser opbevaring af kopper i USA til Centers for Disease Control and Prevention (CDC) og i Rusland ved staten Forskningscenter for Virologi og Bioteknologi, også kendt som Vector Institute. *Se Bekymringer over Federal Select Agent Program Oversight of Dangerous Pathogens: Hearing Before the Subcomm. om tilsyn og undersøgelser af H.*
Comm. om energi og handel, 115. kong. (2. nov. 2017); *Bioresearch Labs og inaktivering af farlige patogener: Høring før underkom. om Tilsyn & Undersøgelser af H. Komm. om energi og handel,* 114. kong. (27. september 2016), CHRG-114hhrg23012.pdf (govinfo.gov); *Hvor sikre er USA*
Bioresearch Labs? Forebyggelse af næste sikkerhedsbortfald: Høring før underkomm. om Tilsyn & Undersøgelser af H. Komm. om energi og handel, 114. kong. (20. april 2016), CHRG-114hhrg20712.pdf (govinfo.gov); *Udbrud, angreb og ulykker: Bekæmpelse af biologiske trusler: Høring før underkomm. om Tilsyn & Undersøgelser af H. Komm. om energi og handel,* 114. kong.
(12. februar 2016), CHRG-114hhrg25164.pdf (govinfo.gov); *Gennemgang af CDC Anthrax Lab Incident: Hearing Before the Subcomm. om Tilsyn & Undersøgelser af H. Komm. om energi og handel,* 113. kong. (16. juli 2014), CHRG-113hhrg92323.pdf (govinfo.gov).https://www.govinfo.gov/content/pkg/CHRG-115hhrg28141/html/CHRG-115hhrg28141.htm; *Bioresearch Labs og inaktivering af farlige patogener: Høring før underkom. om Tilsyn & Undersøgelser af H. Komm. om energi og handel,* 114. kong. (27. september 2016), CHRG-114hhrg23012.pdf (govinfo.gov); *Hvor sikre er US Bioresearch Labs?*
Forebyggelse af næste sikkerhedsbortfald: Høring før underkomm. om tilsyn og undersøgelser af H. Comm. om energi og handel, 114. kong. (20. april 2016), CHRG-114hhrg20712.pdf (govinfo.gov); *Udbrud, angreb og ulykker: Bekæmpelse af biologiske trusler: Høring før underkomm. om Tilsyn & Undersøgelser af H. Komm. om energi og handel,* 114. kong. (12. februar 2016), CHRG-114hhrg25164.pdf (govinfo.gov); *Gennemgang af CDC Anthrax Lab Incident: Hearing Before the Subcomm. om Tilsyn & Undersøgelser af H. Komm. om energi og handel,* 113. kong. (16. juli 2014), CHRG-113hhrg92323.pdf (govinfo.gov).

[2] Kai Kupferschmidt, *Moving Target: The Global Monkeypox-udbrud er virussen uden fortilfælde Mulighed for at tilpasse sig mennesker. Vil det ændre sig til det værre?* SCIENCE (16. september 2022), https://www.science.org/content/article/will-monkeypox-virus-become-more-dangerous.

Machine Translated by Google

byttede snesevis af gener fra den meget mere overførbare, men mindre dødbringende clade II MPXV ind i den mere dødbringende klad I MPXV. Artiklen udtalte, at Moss-teamet "planlagde at prøve det modsatte ved at forsyne clade II-virus med gener fra sin dødelige slægtning."3 Forslaget om at overføre gener fra den dødelige clade I til den mere overførbare clade II alarmerede nogle videnskabsmænd, der mente, at en mere potent version af mpox-udbrudsstammen kunne udløse en epidemi, der ville være væsentligt mere dødelig.4

I tilsynsanmodninger til NIH søgte E&C information for bedre at forstå de potentielle risici og fordele ved det forsøg, Dr. Moss havde beskrevet i *Science* magasininterview, især forslaget om at overføre gener fra clade I til clade II. Som beskrevet af Dr. Moss så eksperimentet ud til at kvalificere sig som "gain-of-function research of concern" (GOFROC), fordi det planlagde at øge overførbarheden og patogeniciteten af clade II MPXV ved at indsætte gener fra clade I MPXV. 5 Desuden så det også ud til at implicere føderale politikker eller praksis vedrørende dual-use research of concern (DURC) ved at bruge genoverførselsteknikker, der, hvis de anvendes forkert, udgør en væsentlig trussel mod folkesundheden og menneskers sikkerhed.[6]

I løbet af en periode på 18 måneder har Department of Health and Human Services (HHS), NIH og NIAID gentagne gange blokeret og vildledt udvalget om, hvorvidt overførslen af gener fra clade I til clade II-eksperimenter beskrevet af Dr. Moss i *Science* artiklen var blevet godkendt eller gennemført. I første omgang nægtede HHS og NIH at besvare spørgsmål om forskningen. HHS nægtede også at levere de fleste af de ønskede dokumenter til udvalget, medmindre de allerede var blevet offentliggjort. Til sidst nogle anmodede dokumenter blev gjort tilgængelige, men kun hvis udvalgets personale gik til HHS kontorer for at gennemgå disse dokumenter *for lukkede døre.* I det omfang HHS og NIH leverede briefinger, dokumenter eller dokumentvisninger, var det næsten altid for at undgå enten et transskriberet interview eller en stævning.

---

[3] *Id.*

[4] Jocelyn Kaiser, *Making Trouble,* SCIENCE (19. oktober 2022), https://www.science.org/content/article/us-vejer-crackdown-eksperimenter-kan-gøre-vira-mere-farlige.

[5] TODD KUIKEN, CONG. RESEARCH SERV., IF12021, GLOBAL PANDEMICS: GAIN-OF-FUNCTION RESEARCH OF CONCERN, (2022), https://crsreports.congress.gov/product/pdf/IF/IF12021.

[6] US Health & Human Serv., Public Health Emergency, Science Safety Security, Dual Use Research af Bekymring (sidst opdateret 3. juni 2021), https://www.phe.gov/s3/dualuse/Pages/default.aspx.

Machine Translated by Google

In multiple letters and other communications, HHS and the NIH repeatedly told the Committee the most dangerous MPXV experiments[7] had not been "formally proposed" or "planned," had never been approved or conducted, and were not currently under consideration. The NIH also issued public statements making the same assertion and even forced *Science* magazine to issue a clarification for one article on the experiment.[8]

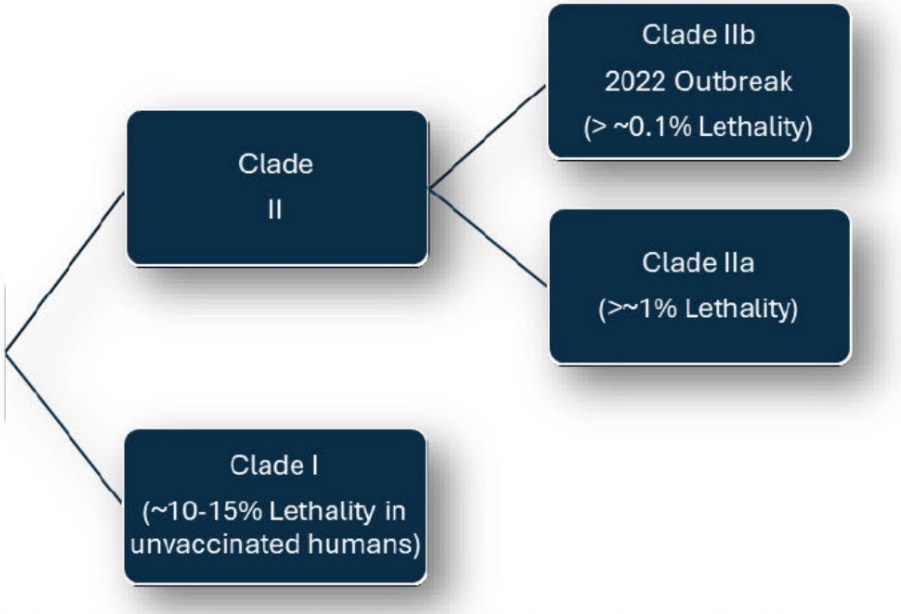


Figure 1: Outline of mpvx clades. Note that a 2017 mpox outbreak in Nigeria had a fatality rate of 9 percent, according to CDC experts who briefed Majority Committee staff. Years later, this mpox was classified as a clade IIb strain. However, other clade II outbreaks had low lethality rates.

HHS's repeated assertions that the risky transfer of clade I material into clade II virus experiment was never proposed or approved were false. Internal NIH documents show this experiment was formally proposed and received approval before the NIH's Institutional Biosafety Committee (IBC) on **June 30, 2015**—seven years before the Committee first asked about the MPXV experiment. With the IBC's approval, researchers could have conducted the proposed bidirectional experiment at any time after June 2015, until May 2023, when the approval was effectively revoked by the NIH (approximately seven months after the Committee's initial letter that raised concerns about conducting the experiment described by Dr. Moss). The only requirement imposed on the 2015 approved experiment was put in place after a 2018 IBC review, which required the scientists to notify—but not seek new

[7] The GOFROC experiment that would have inserted genes from the low transmissibility but highly pathogenic clade I version of the virus into a more transmissible but low pathogenic clade II version of the virus.
[8] Jocelyn Kaiser, *Making Trouble*, SCIENCE (Oct. 19, 2022, updated with clarification on Oct. 28, 2022, 4:25 p.m.), https://www.science.org/content/article/u-s-weighs-crackdown-experiments-could-make-viruses-more-dangerous.

Machine Translated by Google

approval from—the NIH's IBC when they wanted to begin inserting clade I genes into clade II virus.

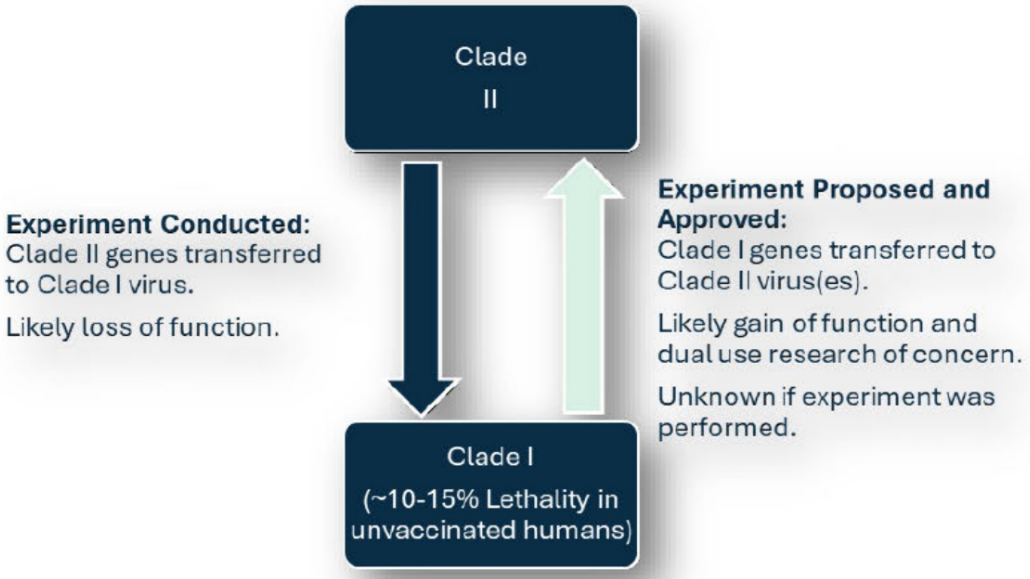


Figure 2: Overview of Proposed and Approved Experiment

The Committee only learned about the full extent of the proposed experiment and its approval after subpoena threats forced HHS and the NIH to make documents related to the risky experiment available *in camera*. In a March 19, 2024, letter to the Committee agreeing to the *in camera* review, HHS Assistant Secretary for Legislative Affairs Melanie Egorin admitted that "research involving bidirectional transfer of genes between clades I and II of the MPXV was considered and approved."[9]

This deliberate, prolonged effort to deceive the Committee is unacceptable and potentially criminal.[10] HHS, the NIH, and NIAID continue to insist the GOFROC experiment transferring material from clade I into clade II was never conducted, despite being approved for a period of over eight years. However, HHS has repeatedly refused to produce any documents that corroborate this claim.

In civil law, when one party refuses to produce evidence in its possession, a jury is permitted to draw an adverse inference that the information not produced was unfavorable.[11] Absent production of sufficient corroborating documentation, it is

[9] Letter from The Honorable Melanie Egorin, HHS ASL, to The Honorable Cathy McMorris Rodgers, Chair of the H. Comm. on Energy & Commerce, *et al.*, (March 19, 2024) (included in Appendix I).
[10] *See* 18 U.S.C § 1505 and 18 U.S.C § 1001.
[11] *International Union (UAW) v. NLRB*, 459 F.2d 1329 (D.C. Cir. 1972) ("When a party has relevant evidence within his control which he fails to produce, that failure gives rise to an inference that the evidence is unfavorable to him.")

Machine Translated by Google

rimeligt for udvalget at udlede, at påstande om, at eksperimentet aldrig blev udført, er unøjagtige i lyset af HHS's tidligere misrepræsentation af, at det risikable
eksperiment12 blev aldrig formelt foreslået eller godkendt.

Udvalget har brug for yderligere beviser fra HHS, NIH eller NIAID for at have tillid til, at eksperimentet ikke fandt sted. Selvom det kunne have været ved en utilsigtet eller en fejltagelse, tyder den vildledende adfærd på, at HHS, NIH, og især NIAID, kan have bevidst og bevidst vildledt udvalget vedrørende potentielt farlige

intramural GOFROC/DURC-forskning. [13] Forhindringen og urigtige fremstillinger fra de involverede agenturer er også bekymrende, om eksperimentet faktisk aldrig fandt sted, fordi det illustrerer, hvor langt NIAID vil gå for at unddrage sig eksternt tilsyn bare af hensyn til
omgåelse.

På trods af den obstruktive adfærd fra HHS og NIH, mener udvalgets personale, at NIAID er det bureau, der bærer det største ansvar for at vildlede udvalget. NIH har en decentral struktur, hvor forskningsinstitutterne har en stor grad af autonomi i at fastsætte forskningsprioriteter og administrere bevillinger, herunder godkendelse og tilsyn med biosikkerhedsforanstaltninger.
[14] Ydermere har NIAID personalet med førstehåndskendskab til begivenheder, emneekspertise og kontrol af dokumenterne relateret til eksperimentet.

---

[12] Det tovejs genoverførselseksperiment rejser muligheden for at få den mere overførbare klade til at få dødeligheden af klade I. Under 2017 HHS Potential Pandemic Pathogens Care and Oversight (P3CO) rammen er der legitime bekymringer for, at dette eksperiment kan forbedre et patogen med pandemisk potentiale ved at gøre den mere overførbare mpox clade I mere overførbar.

[13] "Gain-of-function (GOF) forskning er et bredt område af videnskabelig undersøgelse, hvor en organisme får en ny ejendom eller en eksisterende ejendom ændres." Congressional Research Service, *supra* note 5.

Gevinst-of-function forskning af bekymring defineres som "eksperimenter, der forbedrer et patogens overførbarhed eller virulens, eller forstyrrer effektiviteten af allerede eksisterende immunitet, uanset dets progenitor-agens, således at det kan udgøre en væsentlig trussel mod folkesundheden, sundhedssystemernes kapacitet til at fungere, eller national sikkerhed." *Se* The White House Office of Science and Technology Policy, *US Government Policy for Oversight of Dual Use Research of Concern and Pathogens with Enhanced Pandemic Potential,* Section3.J (6. maj 2024), https://www.whitehouse.gov/ostp /news-updates/2024/05/06/united-states-government-policy-for-oversight-of-dual-use-research-of-concern-and-pathogens-with-enhanced-pandemic-potential/.

"Dual use research of concern (DURC) er biovidenskabelig forskning, der baseret på nuværende forståelse med rimelighed kan forventes at give viden, information, produkter eller teknologier, der direkte kan anvendes forkert til at udgøre en væsentlig trussel med brede potentielle konsekvenser for offentligheden sundhed og sikkerhed, landbrugsafgrøder og andre planter, dyr, miljøet, materiel eller national sikkerhed." US Health & Human Serv., *supra* note 6.

[14] JUDITH A. JOHNSON & KAVYA SEKAR,CONG. RESEARCH SERV., R41705, THE NATIONAL INSTITUTS OF HEALTH (NIH): BAGGRUNDS- OG KONGRESSIONELLE SPØRGSMÅL (2019), https://www.crs.gov/Reports/R41705?source=search#ifn21.

Machine Translated by Google

Følgelig ville HHS- og NIH-ledelsen i første omgang være afhængig af NIAID for at videregive nøjagtige oplysninger om MPXV-eksperimenterne til dem. Dokumenterne, der blev gennemgået af udvalgets personale, bortset fra Federal Select Agent Program-dokumenterne, der var indeholdt af Centers for Disease Control and Prevention (CDC), tilhørte NIAID. En sådan tillid undskylder ikke HHS og NIH's adfærd, men hovedansvaret for at vildlede udvalget ligger højst sandsynligt inden for NIAID.

Den primære konklusion, der drages på dette tidspunkt i undersøgelsen, er, at NIAID ikke kan have tillid til at føre tilsyn med sin egen forskning af patogener på ansvarlig vis. Det kan ikke stoles på at afgøre, om et eksperiment på et potentielt pandemisk patogen eller forstærket potentielt pandemisk patogen udgør en uacceptabel biosikkerhedsrisiko eller en alvorlig trussel mod folkesundheden. Endelig kan man ikke stole på, at NIAID ærligt kommunikerer med Kongressen og offentligheden om kontroversielle GOFROC-eksperimenter.15

Denne foreløbige konstatering er særlig relevant i betragtning af, at Det Hvide Hus Office of Science and Technology Policy (OSTP) for nylig udsendte opdateret politik og relateret vejledning om DURC og Gain-of-Function (GOF) forskning. Denne opdaterede politik erstattede den tidligere OSTP Recommended Policy Guide for Departmental Development of Review Mechanisms for Potential Pandemic Patogen Care and Oversight og HHS Framework til vejledende finansieringsbeslutninger om foreslået forskning, der involverer øget potentiale Pandemic Pathogens (samlet i det følgende benævnt "P3CO") indført i 2017.16.

Den nye OSTP-politik giver fortsat finansieringsbureauer, som NIAID, det primære ansvar for tilsynet med GOFROC- og DURC-eksperimenter, der potentielt involverer farlige patogener.17 Under både 2017-politikken og den nye 2024-politik, for langt de fleste eksperimenter, der involverer potentielt farlige patogener – som MPXV, har den agentur, der udfører forsøget, også til opgave at regulere og føre tilsyn med forsøget. Inden for næsten ethvert andet videnskabeligt område eller industri vil denne ordning straks blive anerkendt som en interessekonflikt, hvilket nødvendiggør uafhængig gennemgang og tilsyn.

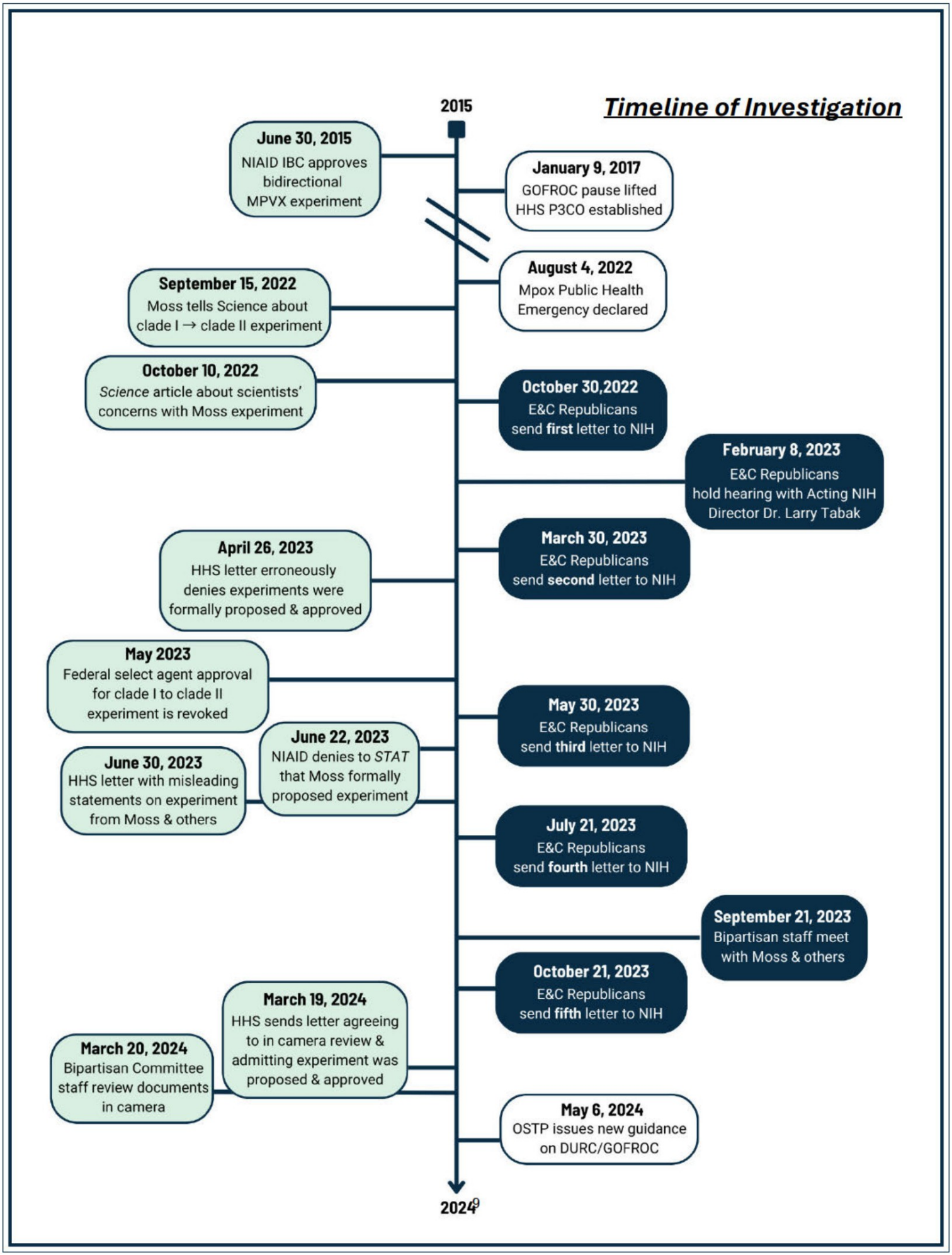
---

[15] US HHS OFFICE OF INSPECTOR GENERAL, A-05-21-00025, THE NATIONAL INSTITUTS OF HEALTH AND ECOHEALTH ALLIANCE OVERVÅGTE IKKE EFFEKTIVT PRÆMIER OG SUBAWARDS, SOM RESULTEREDE I ANDRE OVERVÅGTE MULIGHEDER TIL OVERSANDERE (20) US GOV'T ACCOUNTABILITY OFFICE, GAO-23-106119, NIH KUNNE TAGE YDERLIGERE HANDLINGER FOR AT HÅNDTERE RISICI , DER INBEVÆRER UDENLANDSKE MOTTAGERE (2023).

[16] Det Hvide Hus' kontor for videnskabs- og teknologipolitik, *anbefalet politikvejledning for potentiale Pandemic Pathogen Care and Oversight* (9. januar 2017), https://obamawhitehouse.archives.gov/sites/default/files/microsites/ostp/p3co-finalguidancestatement.pdf.

[17] Det Hvide Hus Office of Science and Technology Policy, *US Government Policy for Oversight of Dual Brug Research of Concern and Pathogens with Enhanced Pandemic Potential* (6. maj 2024), https://www.whitehouse.gov/ostp/news-updates/2024/05/06/united-states-government-policy-for-oversight -af-dual-use-forskning-af-bekymring-og-patogener-med-forstærket-pandemi-potentiale/.

Machine Translated by Google



Machine Translated by Google

The Virus

MPXV is an orthopoxvirus closely related to variola virus (VARV), a human virus that caused smallpox and was eradicated in 1980. MPXV is a zoonotic virus present in a natural animal reservoir in rodents in Africa, including squirrels, Gambian rats, and dormice, and can be transmitted to monkeys and humans. Two clades of MPXV have been identified.

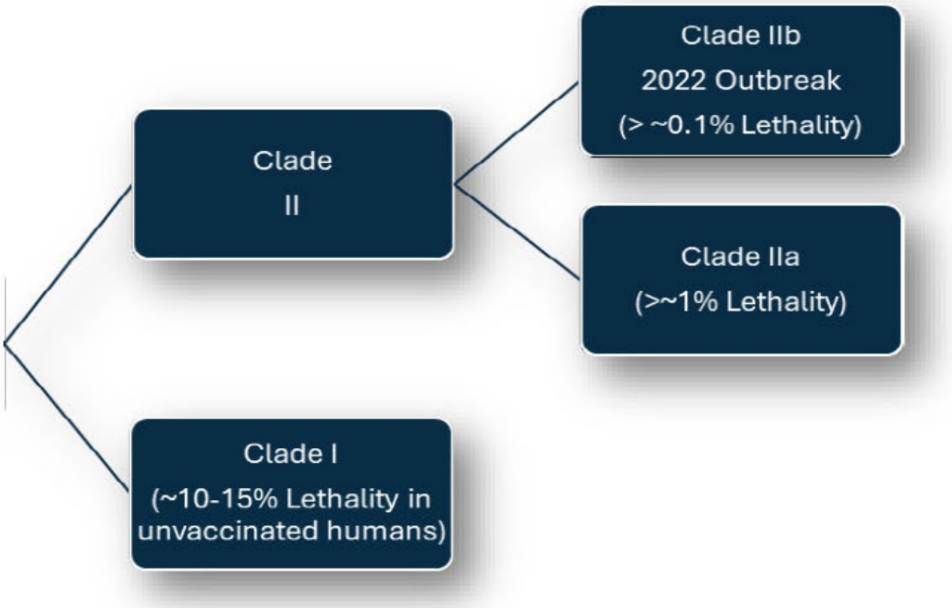
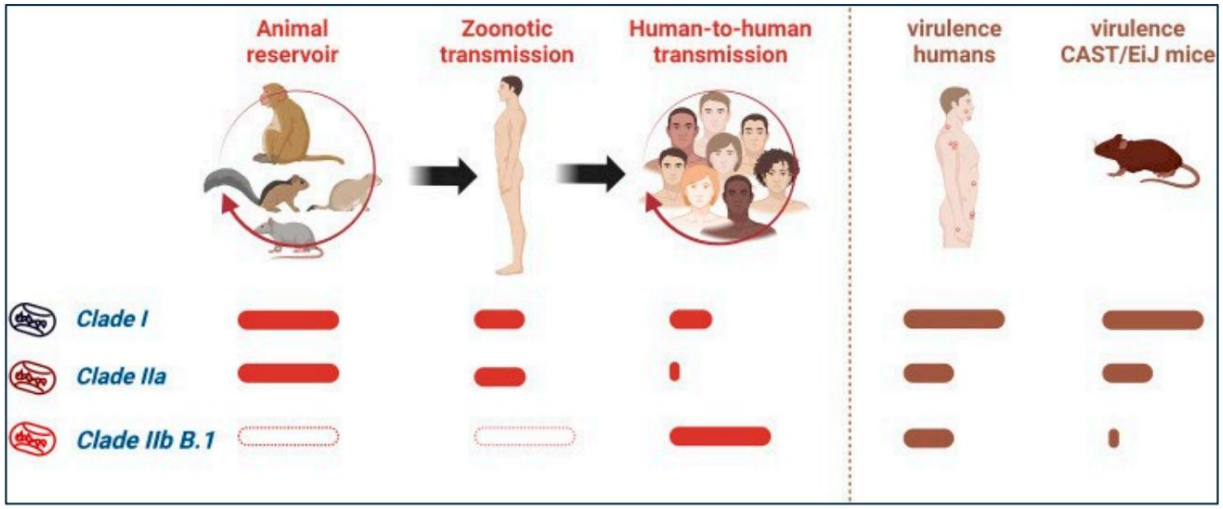


Figure 2:Outline of mpvx clades. Note that a 2017 mpox outbreak in Nigeria had a fatality rate of 9 percent, according to CDC experts who briefed Majority Committee staff. Years later, this mpox was classified as a clade IIb strain. However, other clade II outbreaks had low lethality rates.

Clade I (Central Africa or Congo Basin) is associated with a high mortality rate (~10-15 percent) and long chains of human-to-human transmission. By contrast, clade IIa (West Africa) is associated with a low mortality rate (~one percent) and is less transmissible between humans. The MPXV isolate-causing infections outside Africa are related to clade IIa and were designated as clade IIb. The MPXV genome consists of a double-stranded DNA molecule of ~200,000 base pairs encoding 190 proteins.[18]

[18] Fok-Moon Lum et al., *Monkeypox: Disease Epidemiology, Host Immunity and Clinical Interventions*, 22 NATURE REV. IMMUNOLOGY 597, 597–613 (2022), https://doi.org/10.1038/s41577-022-00775-4.

Machine Translated by Google



Figur 4: Transmissionsegenskaber af forskellige klader af MPXV og deres virulens hos mennesker og mus. Kilde: Alcamí A. Patogenese af det cirkulerende MPXV-virus og dets tilpasning til mennesker. Proc Natl Acad Sci US A. 2023 Mar 28;120(13).

Mpox, sygdommen forårsaget af infektion med MPVX, er blevet en stigende epidemi og pandemisk trussel. Til bekymring er den igangværende clade I mpox-epidemi i Kamituga, Den Demokratiske Republik Congo (DRC) og nogle af dets nabolande
som har inficeret næsten 20.000 mennesker og dræbt 975 (4,9 procent), repræsenterer begge tal næsten helt sikkert en betydelig underoptælling af tilfælde og dødsfald.19

MPVX-truslen og dens transmissionsdynamik er endnu ikke fuldt ud forstået. Som bemærket af C. Raina MacIntyre, en australsk epidemiolog og professor i global biosikkerhed, "overvægten af børn i DRC-epidemien tyder på, at smitte kan være respiratorisk. Faktisk er kopper og mpox respiratoriske vira, og mpox er blevet identificeret i den omgivende luft [...]. Hvis den mere patogene clade I mpox bliver meget overførbar mellem mennesker, kan den udgøre en større pandemisk trussel end clade IIb."20
MacIntyre tilføjede senere: "Hvis en ny orthopoxvirus som clade I mpox har en R0 på >1, har den epidemisk og derfor pandemisk potentiale."21

---

[19] Stephanie Soucheray, *DR Congo Mpox-udbrud udgør en global trussel om Deadlier Clade,* Center for Infectious Disease Research and Policy (CIDRAP), University of Minnesota (20. maj 2024), https://www.cidrap.umn.edu/mpox/dr-congo-mpox-outbreak-poses-global-threat-deadlier-clade .

[20] C. Raina MacIntyre, *Mpox, Kopper og den stigende trussel om Orthopoxvirus-epidemier,* GLOBAL BIOSECURITY (18. april 2024). https://jglobalbiosecurity.com/articles/10.31646/gbio.268.
CDC-emneeksperter sagde i en briefing med flertalskomitépersonale den 3. maj 2024, at de ikke var enige i, at mpox er etableret som primært en respiratorisk virus, og at mpox-smitteveje bliver undersøgt. *Se* Lauren Vogel, *Er Monkeypox Airborne?* Kan. Med. Ass'n J. (22. august 2022), https://doi.org/10.1503/cmaj.1096013
("Ifølge WHO overføres abekopper gennem tæt kontakt med en inficeret person eller et inficeret dyr eller kontamineret materiale som sengetøj Det inkluderer kontakt med de luftvejsdråber, som folk sprøjter, når de taler, hoster eller nyser – selvom forskerne stadig studerer, hvor ofte virussen spredes på denne måde.").

[21] *Id.*

Machine Translated by Google

Figur 5: Kort over lande, hvor mpox clades er endemiske.
Kilde: https:// www.cdc.gov/ poxvirus/ mpox/ about/ index.html

MPXV udgør sammen med kopper og andre ortopoksvira også en betydelig trussel mod USA og verden på grund af dets potentiale for våbendannelse, utilsigtet frigivelse og sårbarheden af befolkninger, som stoppede rutinemæssigt at vaccinere mod kopper i 1970'erne.22 Det tidligere sovjet Union undersøgte i vid udstrækning MPXV og brugte det som en model til at bevæbne kopper, hvilket demonstrerede plausibiliteten af dårlige aktører, der bruger MPXV som et biologisk våben.23 Det biologiske våbenpotentiale af MPXV og andre ortopoksvira
er kun steget siden slutningen af den kolde krig.24 Den 26. marts 2024 blev National

---

[22] Bipartisan Comm'n on Biodefense, *Box the Pox: Reduktion af risikoen for kopper og andre orthopoxvirus* 2 (feb. 2024), https://biodefensecommission.org/reports/box-the-pox-reducing-the-risk-of-smalpox-and-other-orthopoxviruses/.

[23] *Id.* citerer Steve Mitchell, *Monkeypox Could Be Used as a Bioweapon,* UNITED PRESS INT'L (9. juni 2002), https://www.upi.com/Science News/2002/06/09/Monkeypox-could-be-used-as-bioweapon/ 19421023612300/.

[24] *Se* Ryan S. Noyce & David H. Evans, *Synthetic Horsepox Viruses and the Continuing Debate about Dual Use Research,* PLOS PATHOGENS (14. okt. 2018): "Kernen i diskussionen ligger det faktum, at dette er forskning med dobbelt anvendelse af bekymring (DURC), fordi enhver metode, der kan bruges til at samle hestekoppevirus, kan bruges til at konstruere variola, den virus, der forårsager kopper." Det samme argument kunne fremføres om lignende forskning, der involverer abekopper. *Se* Nicholas G. Evans, *Dual-use Decision Making: Relational and Positional Issues,* MONASH BIOETH. REV. 268 (2014): "Selvom arbejdet [musekopper-undersøgelsen] havde potentiel anvendelse i bekæmpelse af gnaverpest i Australien [ ] og bedre forståelse af poxvirus - hvoraf kokopper, abekopper og kopper alle kan overføres hos mennesker - havde forskningen også en mørk side . Det genetiske ligheden mellem poxvirus åbner muligheden for at bruge forskningen til at modificere en human-overførbar poxvirus; en opskrift på en dødelig pandemi [ ]." Der er ingen beviser for, at NIH IBC eller nogen anden NIH-komité i 2015 gennemgik mpox-genoverførselsforsøget af hensyn til dobbeltbrug. Siden en anden

Machine Translated by Google

Akademier for videnskab, medicin og ingeniørvidenskab udsendte en konsensusundersøgelsesrapport, der bemærkede den fremtidige risiko, som udbredelsen af syntetisk biologi og genredigeringsteknologi udgør:

> Mens konstruktion af orthopoxvirus fra bunden nu er mulig, vurderede udvalget, at antallet af laboratorier, der er i stand til at udføre sådant arbejde, er begrænset til måske mindre end 100 globalt. Udvalget forventer, at dette tal vil stige i løbet af de næste to årtier, efterhånden som DNA-syntese og genomkonstruktionsteknikker forbedres dramatisk. Desuden har modifikationen af et eksisterende orthopoxvirus for at øge virulensen længe været mulig.25

Eksperimentet

Ifølge NIH er det omhandlede eksperiment et projekt om MPXV-virusforbedring, der er planlagt og/eller udført ved NIAID. NIH-projektnummeret, der inkluderer dette eksperiment, er *Poxvirus-værtsinteraktioner, patogenese og immunitet,* 1ZIAAI000979.
Den primære efterforsker af dette projekt er Dr. Bernard Moss fra NIAID.26

Projektet involverer overførsel af gener fra clade I eller Congo Basin clade MPXV (en sjælden version af MPXV, der er 1.000 gange mere dødelig i mus end den version, der i øjeblikket cirkulerer i USA) til clade II eller vestafrikansk clade MPXV (den version, der i øjeblikket cirkulerer i USA). Clade I MPXV er dødelig for mere end 10 procent af
uvaccinerede mennesker, mens klade II MPXV er meget mere overførbart.27

Moss team mpox-undersøgelse offentliggjort i 2023 gennemgik NIH IBC-gennemgang til dobbeltbrug, det er uklart, hvad NIHs politik er for gennemgang af mpox for DURC. Anmodninger fra flertalsudvalgets personale til NIH om disse spørgsmål forbliver ubesvarede.

[25] NAT'L ACADEMIES OF SCIENCES, ENGINEERING & MEDICIN, FREMTIDIGE TILSTAND FOR KOPER MEDICINSKE MODFORANSTALTNINGER (2024), https://doi.org/10.17226/27652.

[26] NIH-reporter, projektdetaljer, *poxvirusværtsinteraktioner, patogenese og immunitet,* https://reporter.nih.gov/search/Dm7t3Wqn0k-MLTGNZf3t2g/project-details/10482754. De specifikke eksperimenter med at overføre gener fra clade 2 monkeypox til clade 1 monkeypox virus er ikke nævnt i abstraktet, da de er et af mange specifikke eksperimenter, der udføres i et stort projekt med et 30-linjers projekt oversigt.

[27] Christina L. Hutson, et al., *Doseringssammenligning af Congo-bassinet og vestafrikanske stammer af abekoppevirus ved hjælp af en præriehund-dyremodel for systemisk orthopoxvirussygdom,* 402 VIROLOGY 72-82 (2010), https://www.sciencedirect.com /science/article/pii/S0042682210001650?via%3Dihub.

Machine Translated by Google

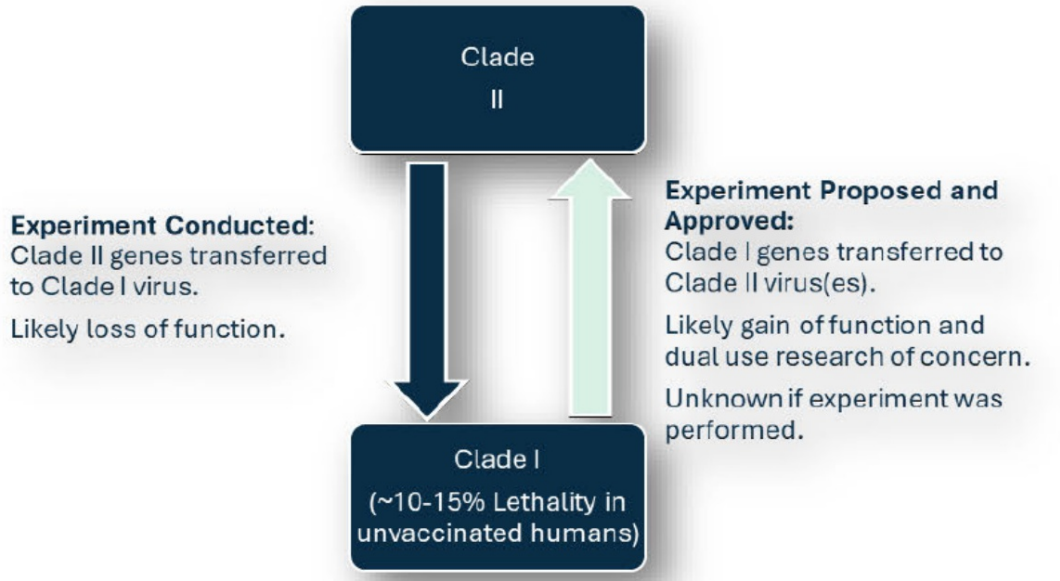


Figure 6: Overview of Proposed and Approved Experiment

Dr. Bernard Moss discussed this direction of gene transfer in a September 2022 *Science* article on NIAID work on MPXV (then referred to as "monkeypox").[28] In particular, the article detailed the following about the project:

> Evolutionary virologists have instead concentrated on the influenza virus, HIV, and other small viruses whose genomes consist of RNA. Poxviruses, by contrast, are made of DNA, and are much larger and more complex. With roughly 200,000 nucleotides and 200 genes, the monkeypox genome is more than 20 times the size of HIV's. It's not clear what many of those genes do, [Dr. Bernard] Moss says, let alone how they interact with each other or how changes in any of them might affect their impact on humans.
>
> Moss has been trying for years to figure out the crucial difference between two variants of monkeypox virus: clade 2, which until recently was found only in West Africa and is now causing the global outbreak, and clade 1, believed to be much deadlier, which has caused outbreaks in the Democratic

[28] Kai Kupferschmidt, *Moving Target: The Global Monkeypox Outbreak is the Virus an Unprecedented Opportunity to Adapt to Humans. Will it Change for the Worse?* SCIENCE (Sept. 16, 2022), https://www.science.org/content/article/will-monkeypox-virus-become-more-dangerous.

Machine Translated by Google

> Republikken Congo i mange årtier. Han har fundet den klade 1
> virus kan dræbe en mus på niveauer 1000 gange lavere end dem
> nødvendig med clade 2. For at finde ud af hvorfor skiftede Moss og hans kolleger
> snesevis af clade 2-gener, et ad gangen, til clade 1-virus i håb om at se det blive mindre
> dødbringende, men uden held indtil videre. **Nu planlægger de at prøve det modsatte**
> **ved at forsyne clade 2-virus med gener fra sin dødelige slægtning.** [Fed tilføjet for at
> fremhæve].29

Som medlemmer af jurisdiktionsudvalget, der er ansvarligt for NIH og føderal biomedicinsk forskning, skrev republikanske komitéledere til HHS for bedre at forstå omfanget og den potentielle risiko ved det foreslåede genoverførselseksperiment. Som beskrevet ovenfor i *Science*- artiklen kunne eksperimentet resultere i en kimærisk virus30 med øget overførbarhed af clade II-vira, samtidig med at de høje niveauer af dødelighed, der findes i

clade I virus.

Hvis eksperimentet overførte gener fra clade IIb MPXV - hvilket forårsagede 2022-2023 mpox-epidemi – i clade I-virus kan den resulterende kimære virus have et reproduktionstal (R0) på 1,10 til 2,40 kombineret med en dødsrate på 10-15 procent.
hos uvaccinerede. Science - artiklen specificerede ikke, hvilken clade II-virus Moss-holdet havde til hensigt at bruge. Imidlertid ville det dengang igangværende mpox-udbrud i 2022 – 2023 have givet forskere et incitament til at skifte fra at studere clade IIa til clade IIb, både for at hjælpe med responsen og for chancen for at udføre højprofileret forskning i det, der historisk havde været en lav prioritet patogen til forskningsfinansiering.31 Desuden er ændring af igangværende forskning for at studere et patogen, der forårsager et igangværende udbrud, en almindelig praksis og blev udført i vid udstrækning som reaktion på fremkomsten af SARS-CoV-2 og deraf følgende COVID-19-pandemi.32

---

[29] *Id.*

[30] En kimærisk virus er en virus, der indeholder genetisk materiale fra to eller flere separate vira.

[31] *Se* Jeffrey L. Americo, Patricia L. Earl og Bernard Moss, *Virulence Differences of Mpox (monkeypox) Virus Clades I, IIa og IIb.1 i en lille dyremodel,* PNAS (2023), https://www.pnas.org/doi/full/10.1073/pnas.2220415120: "Vi er begyndt at undersøge de ansvarlige genetiske determinanter for virulensforskelle af clade I- og IIa-vira og planlægger at udvide dette til clade IIb i afventning af institutionel godkendelse." Denne erklæring antyder en intention om at udføre de samme genoverførselsforsøg med clade IIb-virussen. På et møde i september 2023 med udvalgets personale benægtede Dr. Moss, at denne erklæring var bevis på en sådan hensigt, men indrømmede, at erklæringen kunne fortolkes som at antyde en sådan hensigt. I betragtning af de samlede omstændigheder og sproget i udtalelsen finder personalet ikke Dr. Moss' fortolkning overbevisende eller plausibel.

[32] Diana Kwon, *videnskabsmænd rundt om i verden sætter deres forskning i retning af SARS-CoV-2,* THE SCIENTIST (6. april 2020), https://www.the-scientist.com/scientists-around-the-globe-pivot-their-research-to-sars-cov-2-67385.

Machine Translated by Google

Materielt vildledende og potentielt falske fremstillinger til udvalget

HHS og NIH vildledte udvalget i officiel skriftlig korrespondance om MPXV-genoverførselsforsøget ved ikke færre end fem lejligheder i løbet af 17.
måneder. Dette inkluderer ikke yderligere tilfælde af vildledende mundtlige udtalelser eller e-mail-kommunikation fra HHS og NIHs ledelse og højtstående videnskabelige embedsmænd til
Udvalgspersonale.

HHS, NIH og NIAID fortalte udvalget, at et risikabelt MPXV-forskningsforslag kl
NIAID var ikke blevet "formelt foreslået" eller "planlagt".[33] Disse påstande var simpelthen ikke sande. Projektet blev formelt forelagt NIH's IBC til godkendelse, og projektet modtog godkendelsen fra IBC den 30. juni 2015, som dokumenteret i skriftlige mødereferater gennemgået af udvalgets personale.34

Agenturernes bedrag af Kongressen er uacceptabelt og potentielt kriminelt.

Følgelig har udvalget mistet tilliden til NIH og NIAID's evne til at overvåge sin egen forskning i potentielle pandemiske patogener eller forbedrede potentielle pandemiske patogener og retfærdigt afgøre, om et eksperiment udgør en uacceptabel biosikkerheds- eller folkesundhedsrisiko.

Et brev fra HHS den 19. marts 2024 og dokumenter, der blev gennemgået den 20. marts 2024, for *lukkede døre* af personale i den todelte komité bekræftede, hvad agenturerne havde benægtet i over et år: at et forskerhold ledet af Dr. Bernard Moss fra NIAID indsendte en forslag til en tovejs MPXV-tilgang på et møde før NIH IBC den 30. juni 2015.35 Denne tovejstilgang "blev overvejet og godkendt af IBC."36 Forskningsforslaget involverede tovejs overførsel af gener mellem kladde I og II af MPXV, **herunder en foreslået overførsel af gener fra den mere dødelige clade I til den mindre dødelige, men meget**

mere overførbar clade II.

---

[33] Brev fra den ærede Melanie Egorin, HHS ASL, til den ærede Cathy McMorris Rodgers, formand, H.
Comm. om Energi & Handel, *et al,* (26. apr. 2023) (inkluderet i bilag I).

[34] Brev, *supra* note 9.

[35] HHS og NIAID insisterede på *i kameragennemgang* med henvisning til uspecificerede biosikkerhedsbekymringer, hvis dokumenterne var offentliggjort. Dette er et almindeligt grundlag for at tilbageholde information relateret til forskning med dobbelt anvendelse og vinding-af-funktion af bekymring fra Kongressen og offentligheden. Udvalgspersonale stiller spørgsmålstegn ved gyldigheden af disse bekymringer, især i lyset af det faktum, at bevillingen har resulteret i adskillige akademiske publikationer, der offentligt beskriver - i detaljer - de teknikker til dobbeltbrug og funktionsvinding, som Moss-teamet anvender.

[36] Brev, *supra* note 33.

Machine Translated by Google

Før den 19. marts 2024 afgav HHS og NIH adskillige udtalelser om, at en sådan genoverførsel var ikke blevet formelt foreslået og udeladt enhver omtale af, at IBC faktisk havde godkendt en genoverførsel i retningen fra clade I til clade II, ikke kun i retning af clade II til clade I. Dette bedrag synes at være del af en systematisk indsats fra HHS og NIH for at forsinke og hindre udvalgets lovlige undersøgelse af NIAID's risikofyldte forskning, der kunne give anledning til bekymring over agenturernes forvaltning af GOFROC og DURC. HHS fortsætter med at fastholde, at Dr. Moss, på trods af at have modtaget godkendelse, besluttede ikke at udføre genoverførselsforskning fra clade I til clade II. Udvalget fortsætter med at anmode om dokumenter fra HHS, der understøtter denne påstand.

For at føre effektivt tilsyn er det bydende nødvendigt, at Kongressen er i stand til at indsamle fakta. Bedrag og obstruktion griber ind i dette forfatningsmæssige ansvar.[37] Yderligere, NIH ansatte sværger en ed på at støtte og forsvare USA's forfatning.38 Deres ultimative loyalitet er til forfatningen, ikke den udøvende afdeling. For at opfylde deres eder har NIH-medarbejdere således en forpligtelse til at fortælle sandheden til Kongressen, repræsentanterne for det amerikanske folk, som har det underforståede tilsynsansvar knyttet til den eksplicitte artikel I, afsnit 8, lovgivende myndighed i forfatningen.

MPXV-forskningsforslaget er blevet et casestudie om, hvordan NIH, og især NIAID, overvåger og står for overvågningen af potentielt farlig GOFROC-forskning. Det er særligt relevant, da Biden-administrationen netop har udsendt sin nye "politik for tilsyn med problematisk forskning med dobbelt anvendelse og patogener med forbedret pandemipotentiale" og relaterede implementeringsvejledninger, som i vid udstrækning efterlader finansieringsbureauer, som NIAID, med ansvar for godkendelse og tilsyn af potentielt risikabel forskning de fond.39

Mønstret af HHS- og NIH-vildledende fremstillinger til komiteen lader mindst to muligheder åbne: embedsmændene på HHS, som gentagne gange benægtede, at et MPXV-eksperiment nogensinde blev formelt indsendt eller godkendt, fremsatte bevidst materielle urigtige fremstillinger til Kongressen, eller disse embedsmænd blev vildledt af individerne WHO

[37] *Watkins v. USA,* 354 US 178, 187 (1957).
[38] *Se f.eks.* US Office of Personnel Management, Udnævnelse Affidavits, Form SF-61 (revideret august 2002) (arkiveres hos udvalget).
[39] En forskningsundersøgelse, der ligner Moss-eksperimentet som diskuteret i *Science*- artiklen den 15. september 2022 blev vist som et eksempel i Implementation Guidance for the United States Government Policy for Oversight of Dual Use Research of Concern and Pathogens with Enhanced Pandemic Potential 69 (6. maj 2024), https://www.whitehouse.gov/wp-content /uploads/2024/05/USG-DURC-PEPP-Implementation-Guidance.pdf.

Machine Translated by Google

i første omgang videregivet disse oplysninger. I begge tilfælde er det klart, at der er behov for gennemsigtighed og yderligere eksternt tilsyn med potentielt risikable GOFROC-eksperimenter.

Undersøgelsens historie

Præcisering af Science-artiklen om Dr. Moss MPXV-eksperimenter

Den 28. oktober 2022 gjorde magasinet *Science* en præcisering af sin artikel den 19. oktober 2022 baseret på oplysninger fra NIH. Afklaringen anførte eksplicit, at clade II-virussen i Dr. Moss' forskningsdiskussion i magasinet *Science* fra september 2022 var clade IIa, ikke clade IIb, som havde spredt sig i USA40. Afklaringen afviste ikke, at Dr.
Moss havde foreslået eller planlagt genoverførsler fra clade I til clade IIa. Yderligere skrev Dr. Moss' team i et fortryk i begyndelsen af november 2022 af en artikel i Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (PNAS), der senere udkom i februar 2023, at de havde til hensigt at udvide deres forskning til at omfatte clade IIb: "Vi er begyndt at undersøge de genetiske determinanter, der er ansvarlige for virulensforskelle af clade I- og IIa-vira og planlægger at udvide dette til clade IIb i afventning af institutionel godkendelse."41

Der blev ikke skelnet mellem retningerne for genoverførsler i nogen af disse udsagn, og NIH var heller ikke eksplicit om retningerne for overførslen. Der er ingen samtidige beviser i efteråret 2022, der understøtter NIH-påstanden om, at genoverførslen fra clade I til clade II ikke blev foreslået eller handlet på nogen måde. Det var først

---

[40] Men i 2015, da Moss-holdet foreslog genoverførselsundersøgelsen, var underkladerne af clade II endnu ikke kendt. Underkladerne blev først identificeret i 2022. Dokumenterne viser, at Moss-holdet brugte Clade II-stammen af abekopper kendt som USA 2003. Abekopperne spredte sig fra en præriehund til et menneske, men der var ingen dokumenteret overførsel fra menneske til menneske. I 2017 dukkede abekopper op igen i Nigeria som et udbrud og blev klassificeret som Clade II. Det blev senere fastslået, at det var Clade IIb. Mellem 2017 og 2021 blev der rapporteret om 226 laboratoriebekræftede tilfælde og otte dødsfald (3,5 procent dødelighed) på grund af abekopper i Nigeria. Dimie Ogoina, *Science Speaks: A Brief History of Monkeypox in Nigeria,* Infectious Disease Soc'y of Am. (20. september 2022), https://www.idsociety.org/science-speaks-blog/2022/a-brief-history-of-monkeypox-in-nigeria/#/+/0/publishedDate na dt/ desc/. Det er uklart, om IBC-godkendelsen indeholdt tilladelse til, at Moss-teamet kunne ændre Clade II-virus, hvis det ønskede det. Flertalskomitéens personale har en afventende informationsanmodning til NIH på dette punkt. De nigerianske sagsdata indikerer en meget højere dødelighed end raterne for andre clade II(b)-udbrud. Moss-teamets PNAS-artikel i 2023 viste deres interesse i at udvide genoverførselsundersøgelser til at omfatte Clade IIb. Det er også interessant, at clade IIb er mere overførbar end clade IIa, men med højere dødelighed. Dette virker i modstrid med den generelle forståelse af, at efterhånden som en virus bliver mere overførbar, bliver den mindre dødelig. I betragtning af manglen på information om de inficerede patienters immunologiske kompetence og ernæringsstatus, er der flere undersøgelser og analyser. nødvendige for at redegøre for disse data.

[41] Jeffrey L. Americo, Patricia L. Earl og Bernard Moss, *Virulence Differences of Mpox (Monkeypox) Virus Clades I, IIa, and IIb.1 in a Small Animal Model,* PNAS (2023), https://doi.org/ 10.1073/pnas.2220415120.

Machine Translated by Google

2023, at NIH skiftede fra afklaring af clade II underkladen i overførslen
eksperiment til en afvisning af, at en sådan overførsel var foreslået eller seriøst forfulgt.

31. oktober 2022, brev fra E&C-republikanerne

Den 31. oktober 2022 sendte Komitéens Republikanske Ledere et brev til NIH, der rejste grundlæggende tilsynsspørgsmål om dette projekt, delvist ansporet af MPXV-diskussionen i artiklen i magasinet *Science.42* Et par dage tidligere havde Komitéens Republikanske Ledere haft sendte en lignende anmodning om information til Boston University om et eksperiment, der involverede en hybrid af forskellige Sars-CoV-2-stammer, som havde fået opmærksomhed i medierne.43 Boston University samarbejdede med denne anmodning, og i løbet af få uger fremsendte frivilligt baggrundsinformation, dokumenter og en stabsbriefing, der afbøder mange af de indledende bekymringer om sikkerheden af dets MPXV-eksperimenter. I modsætning hertil nægtede NIH at svare på det indledende brev og valgte at fortsætte med at være ikke-lydhør over for opfølgende indsats fra personalet gennem

udgangen af 2022.

8. februar 2023, høring med titlen "The Federal Response to COVID-19"

Den 8. februar 2023 afholdt underudvalgene for sundhed og tilsyn og undersøgelser en fælles høring.44 Dr. Lawrence Tabak, dengang fungerende NIH-direktør, vidnede på vegne af NIH. Under høringen spurgte kongresmedlem Diana Harshbarger Dr.
Tabak-spørgsmål om MPXV-forskningen. Dr. Tabak så ud til at levere et manuskript
svar, der var udarbejdet skriftligt inden høringen. Desværre
Kongreskvindes tildelte tid til afhøring udløb, da han begyndte at svare, så hun
bad ham om at afgive svaret skriftligt. Fra datoen for denne rapport har NIH nægtet at udlevere kopier af Dr. Tabaks udarbejdede erklæring trods kongreskvindens anmodning
og efterfølgende anmodninger fra udvalgets personale. Spørgsmål til sagen er rutine

---

[42] Brev fra den ærede Cathy McMorris Rodgers, republikansk leder, et al., H. Comm. om energi & Handel til Lawrence A. Tabak, fungerende direktør, National Institutes of Health (31. oktober 2022), https://energycommerce.house.gov/posts/e-and-c-republicans-question-nih-over-experiment- using-more-lethal-monkeypox-virus-listed-as-federal-select-agent.31, 2022), https://energycommerce.house.gov/posts/e-and-c-republicans-question-nih-over -eksperimenter-bruger-mere-lethal-monkeypox-virus-listet-som-føderal-select-agent.

[43] Brev fra den ærede Cathy McMorris Rodgers, republikansk leder, et al., H. Comm. om energi & Handel til Robert A. Brown, præsident, Boston University (25. oktober 2022), https://d1dth6e84htgma.cloudfront.net/10 25 22 Boston U ebbb7d1b25.pdf?updated at=2022-12-05T15:47:22.524Z.

[44] *Den føderale reaktion på COVID-19: Høring før underkomm. om tilsyn og undersøgelser af H. Comm. om energi og handel,* 118. kong. (2023), https://docs.house.gov/meetings/IF/IF02/20230208/115351/HHRG-118-IF02-20230208-SD004.pdf.

Machine Translated by Google

anmodninger om afhøring af vidner givet tidsbegrænsning på medlemsafhøring under kongreshøringer.

Et par dage efter høringen indikerede komitéens personale over for NIH, at de gjorde rettidig omhu med hensyn til en potentiel undersøgelse af sagen i den 118. kongres og spurgte NIH for at give de oplysninger, der blev refereret til i Dr. Tabaks forberedte svar til kongresmedlem Harshbarger. NIH afviste og insisterede på en formel anmodning i et brev fra udvalgsformanden. Fra datoen for denne rapport har NIH nægtet at give kopier af Dr. Tabaks udarbejdede erklæring på trods af kongreskvindens anmodning og flere anmodninger fra udvalgets personale.

Efterfølgende e-mails fra NIH-personalet antyder, at de oplysninger, der er udarbejdet til Dr. Tabaks svar ved høringen i februar 2023 var i overensstemmelse med HHS' faktuelle forkert svar den 26. april 2023.

30. marts 2023, Brev45

Den 30. marts 2023, efter at have ikke modtaget et formelt svar på brevet den 31. oktober 2022, kom udvalgsformand Cathy McMorris Rodgers, formand for sundhedsunderudvalget, Brett Guthrie og O&I-underudvalgets formand Morgan Griffith sendte et brev til NIH, hvor de lancerede en undersøgelse af MPXV-forskningsforslaget, hvori de anmodede om dokumenter og oplysninger.

26. april 2023, brev fra HHS assisterende lovgivningssekretær46

Den 26. april 2023 sendte HHS Assistant Secretary for Legislation et svarbrev til udvalget, der kun gav begrænsede oplysninger om IBC-behandling og godkendelse af 2015-forslaget, men som også indeholdt følgende fejlagtige og vildledende udsagn:

- **"Denne undersøgelse er ikke blevet formelt foreslået** [...] Denne type forskning ville kræve, at formelt forslag indsendes til revision, og forslaget skal gennemgås

[45] Brev fra den ærede Cathy McMorris Rodgers, republikansk leder, et al., H. Comm. om energi & Handel til Lawrence A. Tabak, fungerende direktør, National Institutes of Health (30. marts 2023), https://energycommerce.house.gov/posts/chairs-rodgers-guthrie-and-griffith-demand-answers-on- nih-planned-experiments-using-more-lethal-group-of-monkeypox-virus.30, 2023), https://energycommerce.house.gov/posts/chairs-rodgers-guthrie-and-griffith-demand-answers -on-nih-planned-experiments-using-more-lethal-group-of-monkeypox-virus.

[46] Brev, *supra* note 33.

Machine Translated by Google

den strenge gennemgangsproces, der er beskrevet i dette brev, før den kunne påbegyndes." [Fed tilføjet for at fremhæve].

Analyse af nøjagtigheden af HHS-svaret: Denne erklæring er væsentligt vildledende.

Den pågældende undersøgelse blev inkluderet i en indsendelse til NIH IBC i juni 2015. I 2015, under GOF-forskningspausen, var den eneste patogenforskning, der undergik den strenge gennemgang, der blev refereret til i svaret den 26. april 2023, projekter, der involverede influenza, SARS, og MERS. Dr. Moss' MPXV-projekt blev ikke genstand for streng gennemgang, fordi det gik forud for HHS P3CO-rammerne, der blev annonceret i december 2017. Endelig hedder det i HHS's brev den 26. april 2023, at "NIH Institutional Biosafety Committee (IBC) ***formelt gennemgår*** *enhver NIH intramural forskning [...]." [Fed tilføjet for at fremhæve]. Dette er en anerkendelse fra HHS af, at en IBC-gennemgang er en formel proces. Der var ingen beviser i dokumenterne for, at der var nogen henvisning til forskningsprojektet, der skulle gennemgås af hensyn til forskning med dobbelt anvendelse.*

- **"En tilgang** til at studere forskelle i mpox clade blev foreslået og godkendt i 2015 og involverer generering af kimære vira - vira, der inkorporerer gener fra to mpox-stammer. **Dette igangværende delprojekt omfatter kun kimære vira skabt ved at erstatte gener i det mere virulente clade 1 virus med gener fra det mindre virulente clade IIa virus."** [Fed tilføjet for at fremhæve].

Analyse af nøjagtigheden af HHS-svaret: Udsagnet udgør et materiale udeladelse.

Brevet udelader det faktum, at det godkendte forslag om at undersøge MPXV clade forskelle var tovejs, ikke blot erstatte gener i clade I virus med gener fra clade II virus, men også overføre gener fra clade I virus til clade II virus.

Dette er en væsentlig udeladelse, fordi NIAID tidligere i brevet fortsatte med at benægte, at genoverførsler fra clade I-virus til clade II-virus formelt var blevet foreslået og godkendt. Som skrevet var erklæringen tydeligvis beregnet til at efterlade det unøjagtige indtryk, at de eneste genoverførselsforsøg, der blev foreslået og godkendt, var at erstatte gener i clade I-virussen med gener fra clade II-virussen, som ville forventes at give enten ingen gevinst i funktion eller et tab i funktion for det resulterende kimære virus.

Machine Translated by Google

• "Som nævnt ovenfor, refererede *videnskabsartiklen* fra september 2022 , som blev noteret i dit brev, til et potentielt delprojekt, som dit brev refererer til som **'clade 1-undersøgelsen', som ikke er blevet formelt foreslået.** Dette potentielle delprojekt vil omfatte generering af kimære vira ved at erstatte gener i det mindre virulente Clade IIa-virus med generne i det mere virulente Clade I-virus [...].

"Som detaljeret ovenfor **vil denne type forskning kræve, at et formelt forslag indsendes til revision,** og forslaget vil skulle gennemgå den strenge revisionsproces, der er beskrevet i dette brev, før det kunne igangsættes. Denne gennemgangsproces vil specifikt omfatte en vurdering af om forskningen kan være underlagt HHS P3CO Framework."47 [Fed tilføjet for at understrege].

Analyse af nøjagtigheden af HHS-svaret: Som nævnt ovenfor er denne erklæring ukorrekt.

Clade I-undersøgelsen blev inkluderet i det tovejs MPXV-genoverførselsforslag, der blev præsenteret for NIH IBC i juni 2015. Der var ingen streng revisionsproces for et sådant projekt, fordi forslaget gik forud for HHS P3CO-rammen, som blev annonceret i december 2017. Gennemgangen af forskning for GOF-bekymringer i pausen 2014-2017 blev kun udløst, hvis eksperimenterne omfattede influenza, SARS eller MERS. Ifølge Science-artiklen den 19. oktober 2022 fastslog et "sikkerhedspanel" i 2018, at Moss-teamets genoverførselsforslag ikke var underlagt P3CO.48

---

[47] Forud for HHS P3CO Framework blev forskningsforslag gennemgået for at afgøre, om de var genstand for forskningspausen, hvis eksperimenterne med rimelighed kunne forventes at give attributter til influenza-, SARS- og MERS-virus, således at virussen ville have øget patogenicitet og/eller overførbarhed hos pattedyr via luftvejene. US Dep't of Health & Human Serv., *US Offentlig Gain-of-Function Deliberativ proces og forskningsfinansiering Pause på udvalgt Gain-of-Function-forskning, der involverer influenza-, MERS- og SARS-virus* (17. oktober 2014), https://www.phe.gov/s3/dualuse/ documents/gain-of-function.pdf. Der var også gennemgang af dobbeltbrugsforskning af bekymring, men mpox var ikke på listen over 15 føderale udvalgte agenter, der ville udløse denne yderligere undersøgelse. Men ifølge 2023 PNAS-artiklen af Moss-teamet var noget mpox-forskning tilsyneladende genstand for DURC-gennemgang, selvom mpox clade 1 ikke er en af de 15 føderale udvalgte agenter på DURC-listen.
Hverken HHS eller NIH har forklaret kriterierne for at udføre en DURC-gennemgang, selvom eksperimentet ikke involverer en af de anførte 15 føderale udvalgsagenter. I en briefing den 3. maj 2024 med personale i flertalsudvalget nævnte CDC-emneeksperter, at mpox-forskningsprojekter på CDC var genstand for DURC-gennemgang.
Komiteen er imidlertid bekymret over, at der ikke eksisterer noget system på NIH eller HHS til at sikre tilstrækkelig DURC-gennemgang.

[48] Ifølge HHS-brevet til udvalget den 19. marts 2024, "udtalte [Moss] forskerhold under en IBC 2018 vurderer, at de ikke ville udføre dette eksperiment uden yderligere diskussioner med IBC."
Hverken HHS eller NIH har givet nogen yderligere sammenhæng eller forklaring på, hvorfor Moss-forskerholdet ikke udførte den del af genoverførselseksperimentet, der flyttede gener fra clade I til clade II. Timingen af Moss forskerholdserklæring i 2018 efterlader indtrykket af, at Moss forskerhold var bekymret for, at gennemgang af denne del af eksperimentet ville give anledning til bekymring hos IBC'en under den nye P3CO-ramme

Machine Translated by Google

> *Med hensyn til gennemgang for DURC var der ingen indikation fra dokumenterne, at IBC har gennemgået for DURC eller henvist til DURC-gennemgang i 2015 og 2018. Ifølge en PNAS-artikel fra 2023 af Moss-teamet om anden forskning om MPXV, alle procedurer og protokoller blev godkendt af NIH IBC og vurderet til ikke at have potentialet til DURC. Dette tyder på, at der var DURC-gennemgang for MPXV-eksperimenter, men der har endnu ikke været nogen beviser, der viser, at MPXV-genoverførselsforsøgene blev gennemgået for DURC.49*

30. maj 2023, udvalgsskrivelse50

Den 30. maj 2023 sendte Chair Rodgers, Health Subcommitte Chair Guthrie og O&I Subcommitte Chair Griffith et brev til HHS Assistant Secretary for Legislation som opfølgning på HHS's brev den 26. april 2023, som ikke svarede direkte på de fleste af spørgsmålene i udvalgets brev fra marts 2023. Fordi HHS ikke havde modtaget dokumenter og skriftlige svar, anmodede udvalget om et videooptaget, transskriberet personligt interview med Dr. Moss senest den 30. juni 2023.

22. juni 2023, STAT-artikel

I en *STAT*- artikel den 22. juni 2023 afviste NIAID, at Dr. Moss havde fremsat noget formelt forslag til MPXV-eksperimentet:

> Men en talsmand for NIAID fortalte STAT i slutningen af maj, at der ikke havde været noget **formelt forslag fra Moss** om at lave undersøgelsen

udgivet i december 2017. På grund af HHS og NIHs manglende gennemsigtighed og mangel på detaljerede diskussioner om denne adfærd, drager personalet på nuværende tidspunkt den konklusion, at Moss-forskerholdet selv manglede tillid til, at IBC under P3CO-rammen ville finde fordelene opvejede risiciene ved denne retning af eksperimentet. Moss-forskerholdet manglede muligvis også selvtillid, fordi de i hemmelighed gennemførte denne del af eksperimentet og var forfærdede over resultaterne.

[49] I en briefing den 3. maj 2024 med flertalskomitéens personale udtalte CDC-eksperter, at CDC mpox-forskningsforslag blev underkastet DURC-gennemgang. CDC har dog endnu ikke svaret på opfølgende spørgsmål om, hvorfor CDC gennemførte sådanne DURC-gennemgange, og hvordan denne praksis opstod. Det faktum, at både NIH og CDC udførte DURC-gennemgange af mpox-forskning, tyder på, at disse agenturer ikke var sikre på, at manglen på påkrævet DURC-gennemgang for mpox-forskning var tilstrækkelig til at beskytte den offentlige sikkerhed.

[50] Brev fra den ærede Cathy McMorris Rodgers, republikansk leder, et al., H. Comm. om energi og handel til den ærede Melanie Egorin, HHS ASL, (30. maj 2023), https://energycommerce.house.gov/posts/e-and-c-leaders-request-top-nih-researcher-sit-for-videotaped-interview-after-admin-stalls-on-providing-lethal-mpox- experiment-documents.on Energy & Commerce til The Honorable Melanie Egorin, HHS ASL, (30. maj 2023), https://energycommerce.house.gov/posts/e-and-c-leaders-request-top-nih- forsker-sit-til-videooptaget-interview-efter-admin-staller-om-levere-dødelige-mpox-eksperiment-dokumenter.

Machine Translated by Google

og institutionen havde ingen plan om at gå videre med undersøgelsen.
[Fed tilføjet for at fremhæve][51].

Som forklaret i detaljer ovenfor, var dette en væsentligt vildledende erklæring fra NIAID, da eksperimentet formelt blev foreslået og godkendt i 2015. Dette rejser igen et spørgsmål om, hvorvidt NIAID-embedsmanden bevidst havde fremsat den vildledende erklæring til *STAT* (og derfor offentligheden) eller havde NIAID-embedsmanden er blevet vildledt af andre hos NIAID.

30. juni 2023, brev fra Dr. Moss[52]

Den 30. juni 2023 videresendte HHS et brev underskrevet af Dr. Moss adresseret til formanden Rodgers. Dette brev indeholdt også følgende vildledende udsagn:

- "Vi modtog godkendelse fra den institutionelle biosikkerhedskomité til at udføre relaterede eksperimenter, hvor gener fra den mere virulente mpox clade I blev erstattet med de tilsvarende gener fra den mindre virulente clade IIa-virus."

  Analyse af nøjagtigheden af Dr. Moss' svar: Denne udtalelse indeholder et materiale udeladelse af fakta.

  Dr. Moss' team modtog godkendelse fra IBC, ikke kun til at erstatte gener i clade I med gener fra clade II, men blev også samtidig godkendt til at udføre eksperimenter, der erstattede gener i clade II med gener fra clade I.

  Bemærk: Dr. Moss afslørede heller ikke, at han modtog godkendelsen i 2015, hvilket gjorde det sværere for udvalget at forstå tidsrammen for godkendelsen.

- "Jeg vil overveje yderligere genudvekslinger, der kan omfatte overførsler i den modsatte retning eller involvere clade IIb. **Jeg har ikke planlagt eller foreslået sådanne eksperimenter til godkendelse,** da vi ikke har afsluttet de nuværende eksperimenter."
  [Fed tilføjet for at fremhæve].

---

[51] Helen Branswell, *House GOP-undersøgelse om Gain-of-Function-forskning retter sig mod en videnskabelig gigant,* STAT NEWS (22. juni 2023), https://www.statnews.com/2023/06/22/bernard-moss-niaid-gain-of-function-research-inquiry/.

[52] Brev fra Dr. Bernard Moss til den ærede Cathy McMorris Rodgers, republikansk leder, et al., H. Comm. om Energi & Handel, (30. juni 2023) (inkluderet i bilag I).

Machine Translated by Google

Analyse af nøjagtigheden af Dr. Moss' svar: Denne udtalelse er væsentligt vildledende.

Som skrevet er erklæringen tydeligvis beregnet til at give det indtryk, at Dr. Moss' hold ikke overvejet overførsler i retningen fra clade I til clade IIa. Det er det også vildledende, fordi det antyder, at forskningstilgangen kun var lineær og betinget (overførsler fra clade IIa til clade I, derefter den modsatte retning), da Moss-holdet faktisk præsenterede et eksperimentelt forslag til IBC, der efterlyste samtidige, tovejs genoverførsler.

21. september 2023, møde med Dr. Moss og andre NIH/NIAID embedsmænd

Anmodningen om et transskriberet interview blev afvist af HHS og NIH, men førte til et personalemøde den 21. september 2023 med Dr. Moss og andre HHS/NIH-medarbejdere. Dr. Moss og andre HHS/NIH-medarbejdere gav lange, forberedte åbningsbemærkninger. Udvalgsflertals- og minoritetspersonale var begrænset til omkring 22 minutters afhøring hver. Under mødet kom der flere problematiske udtalelser.

I sin skriftlige erklæring[53] for mødet den 21. september 2023 skrev Dr. Moss:

- "Afhængig af resultaterne af disse eksperimenter vil jeg overveje yderligere genudvekslinger, der kan omfatte overførsler i den modsatte retning eller involvere clade IIb."

Analyse af nøjagtigheden af udsagnet fra Dr. Moss: Denne udtalelse er væsentligt vildledende.

Som med hans brev af 30. juni 2023, indebærer denne erklæring, at Dr. Moss' team ikke overvejede overførsler i retning fra clade I til clade IIa. Faktisk var sådanne overførsler inkluderet i 2015-indsendelsen til IBC. Det er også vildledende, fordi det antyder, at forskningstilgangen kun var lineær og betinget (overførsler fra clade IIa til clade I først, derefter i et senere potentielt eksperiment ville der blive foretaget overførsler i den modsatte retning, fra clade I til clade IIa), når i Faktum er, at Moss-holdet fremlagde et eksperimentelt forslag til IBC, der opfordrede til samtidige, tovejs genoverførsler.

[53] Skriftlig erklæring fra Dr. Bernard Moss til E&C-komitéens personaleinterview, (21. september 2023) (inkluderet i Bilag II).

Machine Translated by Google

- **"Jeg har ikke planlagt eller foreslået sådanne eksperimenter til godkendelse,** da vi ikke har afsluttet de nuværende eksperimenter og derfor endnu ikke ved, hvilke gener der kan være bedst at overføre." [Fed tilføjet for at fremhæve].

Analyse af nøjagtigheden af udsagnet fra Dr. Moss: Denne udtalelse er væsentligt vildledende.

Mens Dr. Moss personligt ikke foreslog et sådant eksperiment til godkendelse, inkluderede en forsker i hans laboratorium og under hans supervision et sådant eksperiment i 2015-indsendelsen til IBC. Udsagnet er også vildledende for igen at antyde, at forskningstilgangen kun var i én retning, og at det at gå i retning af clade I til clade II var betinget af resultaterne af eksperimenter fra den anden retning. Den forskningstilgang, der blev præsenteret for IBC, var samtidig og

tovejs.

I sin skriftlige erklæring[54] for mødet den 21. september 2023 sagde Dr. Steven Holland, Direktør for afdelingen for intramural forskning ved NIAID, skrev:

- [Dr. Moss] "har **ikke på noget tidspunkt** forfulgt at overføre gener fra den mere virulente stamme til den mindre virulente stamme, og **han har heller ikke lavet specifikke planer om at gøre** det." [Fed tilføjet for at fremhæve].

Analyse af nøjagtigheden af erklæringen fra Dr. Holland: Denne erklæring er væsentlig misvisende.

Det tyder på, at Dr. Moss og hans team aldrig forfulgte en forskningstilgang, der involverede retningen af at overføre gener fra clade I til clade II. IBC-mødeprotokollen fra 2015 viser, at Dr. Moss' team søgte godkendelse, der inkluderede denne tilgang. Mødeprotokollen fra IBC indikerede, at Moss-teamet havde taget forberedende skridt til dette forskningsforslag ved at indsætte reportergener i virussen og ved at foretage visse deletioner/ mutationer i fem gener, der anses for at være de mest sandsynlige ansvarlige for

forskelle i virulens.

[54] Skriftlig erklæring fra Dr. Steven Holland til E&C-komitéens personaleinterview, (21. september 2023) (inkluderet i Bilag II).

Machine Translated by Google

I en skriftlig erklæring55 til mødet den 21. september 2023, Jeffrey Potts, MPH, CBSP, chef for Biorisk Management Branch i NIH Division of Occupational Sundhed og sikkerhed, skrev:

- "Dr. Moss **har ikke godkendelse** til at udføre de specifikke forsøg, der er identificeret som "Clade 1-undersøgelsen." [Fed tilføjet for at understrege].

Analyse af nøjagtigheden af udsagnet af Mr. Potts: Denne udtalelse indeholder en væsentlig udeladelse af fakta.

Denne udtalelse udelader det faktum, at Dr. Moss og hans team fik godkendelse i 2015 til at udføre specifikke eksperimenter identificeret som clade I-studiet. De viste dokumenter viser, at Moss-holdets Federal Select Agent-registrering for MPXV i maj 2023 blev ændret for at udelukke godkendelse af genoverførsler fra klasse I til klasse II. Dette rejser spørgsmål om, hvad der førte til tilbagekaldelsen af 2015-godkendelsen i maj 2023.
Udelukkelsen af godkendelse i maj 2023 var en nylig ændring af den tidligere godkendelse, og NIH/NIAID burde have været gennemsigtig med hensyn til dette forskningsprojekts historie. Ydermere udelader udtalelsen om, at Dr. Moss "ikke har godkendelse" i efteråret 2023, at han havde godkendelse fra 2015 til maj 2023.

Dr. Moss understregede under dette møde, at MPXV-eksperimentet, der involverede overførsel af gener fra clade I til clade II som beskrevet i *Science*- artiklen fra september 2022, kun var håbefuldt. På et tidspunkt analogiserede han sin overvejelse af genoverførselsideen til at diskutere ture, som man ville ønske at tage som i en "bucket list." Han insisterede på, at der ikke var taget skridt til at fremme denne idé, såsom at skrive og/eller planlægge eksperimentet, selvom det ikke blev udført. Alle disse påstande modsiges af ansøgningen fra 2015 og efterfølgende godkendelse af IBC.

Moss-holdets påstande om, at indsendelsen til IBC i 2015 ikke var en formel forslag er ikke overbevisende. En forelæggelse af en eller anden art blev afgivet til NIH IBC, og forskeren skulle svare på spørgsmål om journalen på et møde med et referat.
IBC tog en optaget afstemning for at godkende eksperimentet. Det er rimeligt at afslutte et indlæg, en spørgsmål-og-svar-session, et møde med et referat, og en optaget afstemning udgør en formel proces. Endvidere har NIH fremstillet nr

dokumentation, der skelner mellem en uformel proces og formel proces før IBC for godkendelse af intramurale forskningseksperimenter.

---

[55] Skriftlig erklæring fra hr. Jeffery Potts til E&C-komitéens personaleinterview, (21. september 2023) (inkluderet i Bilag II).

Machine Translated by Google

Yderligere bemærkninger

Utilstrækkelig IBC-gennemgangsproces

Juni 2015 IBC-gennemgangen af det tovejs MPXV genoverførselseksperiment er bekymrende. IBC godkendte dette forslag, men de dokumenter, der blev gennemgået af udvalgets personale *for lukkede døre* på HHS, afspejlede ikke, at IBC anerkendte og overvejede de risici, der potentielt er forbundet med at lave en meget mere overførbar MPXV-klade med mere dødelighed.
IBC undersøgte heller ikke, om en tilgang med tab af funktion ville være et levedygtigt og sikrere alternativ.

Omfanget af IBC's gennemgang var at anerkende, at NIAID-efterforskerne skulle behandle clade II MPXV som en select agent, da der ville være en genoverførsel fra MPXV clade I, som er klassificeret som en føderal select agent. Der er ingen beviser i journalen, der er stillet til rådighed for udvalgets personale, som viser, at IBC vurderede risiciene ved det tovejs genoverførselseksperiment. Der er heller ikke beviser i journalen, der viser, at IBC vurderede den dobbelte-

bruger bekymringer.

Selvom sådanne gennemgange tilsyneladende ikke er påkrævet, viste dokumenter erhvervet af udvalget i sin undersøgelse af NIAID's forvaltning af EcoHealth Alliance-bevillingen, at NIAID DURC GOF-komiteen under forskningspausen 2014-2017 gennemgik projekter for DURC og gevinst-af-funktion bekymringer, selvom projekterne ikke var omfattet af finansieringspausen. IBC-gennemgangen fra juni 2015 ser ud til at være mangelfuld i forhold til denne praksis.

Mangel på løbende NIAID-tilsyn

MPXV-forskningsundersøgelsen har afsløret andre bekymringer. Ud over den fejlbehæftede IBC-gennemgangsproces gentog de årlige fremskridtsrapporter56 indsendt af Moss-teamet i fire på hinanden følgende år ganske enkelt de samme generiske opsummeringsafsnit hvert år for at diskutere deres forskningsaktiviteter. Mens publikationer var opført, var der ingen fortællende diskussion med opdateringer om forskningsaktiviteter.

Sproget i afsnittene "Mål og mål" og "Opsummering" var identisk
til sektionssproget i fire sammenhængende år. I de efterfølgende tre år var disse afsnit også identiske, men med et ekstra afsnit i Resumé-afsnittet

[56] Se bilag III: Moss årlige fremskridtsrapporter.

Machine Translated by Google

beskriver nogle aktiviteter. Sammenlignet med niveauet af diskussion og detaljer, der gives i ekstramurale forskningsårsrapporter, er der minimal information i de intramurale forskningsrapporter, som ville give NIAID-programofficerer mulighed for at føre meningsfuldt tilsyn.

De sammenfattende oplysninger i rapporterne var ikke informative om, hvad der blev opnået, og hvordan målene blev nået. NIH skal revurdere sine krav til årlige intramurale forskningsrapporter i lyset af princip 13 "Brug kvalitetsinformation" i

GAO's standarder for intern kontrol i den føderale regering (også kendt som "den grønne bog").57 Alternativt, hvis årlige fremskridtsrapporter ikke er et nyttigt tilsynsværktøj, bør NIH udtænke en mere effektiv måde at spore fremskridt og resultater af dets intramurale forskningsprogrammer.

Konklusion og næste trin

Udvalget fortsætter med at søge oplysninger om dette spørgsmål og vil fortsætte med at gøre det anmode om dokumenter og svar om, hvilken forskning der er blevet udført, og hvordan den er blevet overvåget. HHS, NIH og NIAID har ikke været fremme om detaljerne i MPXV-genoverførselsforskningsindsatsen. Ud over at nægte at fremlægge relevante dokumenter fremsatte HHS, NIH og NIAID vildledende oplysninger, der vildledte udvalget og forsøgte at skjule det faktum, at overførsler fra klasse I til klasse II var blevet foreslået og godkendt.

Den obstruktive adfærd fra HHS og NIH er uacceptabel. Komiteens personale mener dog, at NIAID bærer det største ansvar for at vildlede udvalget. NIH's decentraliserede struktur giver dets institutter og centre et betydeligt niveau af autonomi med hensyn til at fastsætte forskningsprioriteter og administrere bevillinger, herunder godkendelse og tilsyn med biosikkerhedsforanstaltninger.58 Endvidere er de personer med førstehåndskendskab til begivenheder, emneekspertise og kontrol med dokumenterne relateret til eksperimentet er alle ansat af NIAID.

Forfatningen tildeler Kongressen beføjelsen til at lovgive, herunder den underforståede myndighed til at føre tilsyn med føderale regeringsprogrammer, herunder forskning, der påvirker folkesundheden. Kongressen kan ikke varetage denne pligt til tilsyn, hvis agenturer, som NIAID, hindrer indsamlingen af fakta, analyser og dokumenter, der er nødvendige for at vurdere politikker til støtte for kritisk forskning og for at sikre, at den udføres sikkert. Manglen på gennemsigtighed

[57] US GOV'T ACCOUNTABILITY OFFICE, GAO-14-704G, STANDARDER FOR INTERN KONTROL I DEN FEDERAL GOVERNMENT 59 (2014), https://www.gao.gov/assets/gao-14-704g.pdf.

[58] CONG. FORSKNINGSSERV ., *supra* note 14.

Machine Translated by Google

og mangel på fuldt samarbejde underminerer offentlighedens tillid til NIH. Den stædige afvisning af at give grundlæggende oplysninger om forskning af offentlig interesse berettiger en betydelig handling fra Kongressen for at øge tilsynet og kontrollen over NIH's risikable aktiviteter.

I sidste ende understreger denne undersøgelse og foreløbige rapport vigtigheden af at genoprette offentlighedens tillid til vores offentlige sundhedsagenturer samt Kongressen, der bekræfter sin artikel I-autoritet. Gennemsigtighed og ansvarlighed er de mest presserende løsninger.

Udestående spørgsmål

To sæt store udestående faktuelle spørgsmål er tilbage i denne undersøgelse.

Det første sæt af udestående spørgsmål vedrører MPXV-eksperimenterne:

- Trods benægtelser, udførte Moss-holdet i virkeligheden nogle eller alle de foreslåede og godkendte eksperimenter, der overførte gener fra clade I til clade II (enten clade IIa eller IIb)?

- Udøver NIH/NIAID-ledelsen tilstrækkeligt tilsyn med sin GOFROC/DURC forskning og forskere for med tillid at kunne udtale, om en sådan eller ej eksperimenter blev udført?

Det andet sæt af udestående spørgsmål vedrører de væsentligt vildledende og potentielt falske fremstillinger til udvalget fra HHS, NIH og NIAID:

- Hvis eksperimenterne ikke blev udført, hvorfor skulle HHS og NIH/NIAID gå så langt for at vildlede komiteen om en godkendelse af forsøg, der aldrig skete?

- Fortjener denne vildledende og obstruktive adfærd at holde personerne ansvarlige i foragt for Kongressen eller henvises til Justitsministeriet for overtrædelse af 18 USC § 1001 og/eller 31 USC § 3729?

Midlertidige fund og anbefalinger

På trods af disse uafklarede spørgsmål kan udvalget komme med følgende foreløbige konklusioner og anbefalinger:

Machine Translated by Google

- **Konstatering:** Dr. Moss og hans team ved NIH foreslog formelt IBC MPXV-forskning, der involverede genoverførsel fra clade I til clade II, og IBC godkendte denne forskning.

- **Konstatering:** Mpox fortsætter med at udvikle sig til en mere væsentlig trussel mod folkesundheden. For at USA kan være ordentligt forberedt, er forskning afgørende.

- **Fund:** Eksperimenter, der involverer pandemiske eller potentielle pandemiske patogener, herunder MPXV, udgør en ikke-triviel risiko for folkesundheden i tilfælde af en ulykke, der fører til et brud på indeslutningen.

- **Konstatering:** NIAID har en kultur af hemmeligholdelse og sløring vedrørende eksperimenter, der involverer pandemiske og potentielle pandemiske patogener. HHS og NIH er medskyldige i at muliggøre NIAIDs kultur af hemmeligholdelse og sløring. Dette er uforeneligt med ansvarlig, demokratisk regeringsførelse og udhuler yderligere offentlighedens tillid til offentlige sundhedsagenturer.

- **Konstatering:** Kongressen og det amerikanske folk skal have et samarbejde med NIH og den føderale biomedicinske forskningsvirksomhed, der er bygget på tillid og gennemsigtighed.

- **Konstatering:** Hovedefterforskere, forskningsinstitutter og finansieringsbureauer er dårligt positioneret til og måske ude af stand til at udføre tilstrækkelige risk/benefit-analyser og tilsyn med eksperimenter, som de – i kraft af at have foreslået dem og godkendt deres finansiering – ønsker at se udført. . Dette er en uundgåelig interessekonflikt og fejljustering af incitamenter, der resulterer i, at eksperimenter bliver godkendt og udføres uden tilstrækkelig kontrol eller løbende tilsyn.

- **Anbefaling:** Fjern endelig gennemgang og godkendelse af eksperimenter, der involverer GOFROC/DURC fra NIH/NIAID. I henhold til den nyligt udgivne *amerikanske regeringspolitik for tilsyn med dobbeltbrugsforskning af bekymringer og patogener med forbedret pandemipotentiale* ville dette fjerne den endelige godkendelse for kategori 1 Forskning fra NIAID. Udvalgspersonale bør vurdere, om fjernelse af endelig revisions- og godkendelsesmyndigheden bør begrænses til NIH/NIAID eller anvendes på alle føderale afdelinger og agenturer, der finansierer sådan forskning.[59]

[59] Uden for rammerne af denne foreløbige rapport, mener udvalgsmedarbejdere flere af definitionerne i politikken er for snæver til effektivt at nå politikkens erklærede formål. For eksempel er definitionen af patogen med pandemisk potentiale (PPP) begrænset til dem, der "sandsynligvis er i stand til bred og ukontrollerbar spredning

Machine Translated by Google

- **Anbefaling:** Overvej at udvide rollen for HHS P3CO eller dens efterfølgerenhed til at omfatte beslutninger om, hvorvidt et forskningsprojekt skal
  underlagt dens revisionsramme. Hvis HHS P3CO ikke kan eller vil udføre denne pålagte pligt på passende vis, bør Kongressen overveje alternative enheder. En sådan revisionsmyndighed skal være fuldstændig uafhængig af NIH/NIAID og bør være bemyndiget til og have til opgave at træffe en endelig afgørelse om, hvorvidt en foreslået
  eksperiment, der involverer GOFROC/DURC i et tilskud, som NIAID har udvalgt til finansiering, bør godkendes, ændres eller afvises. En sådan enhed bør udsende regelmæssige, detaljerede rapporter om sine beslutningsbeslutninger. Enhver sådan ledelse eller bestyrelsesmedlemmer bør være fri for interessekonflikter, og medlemssammensætning og identitet bør gøres offentligt tilgængelige. Kongressen kunne overveje, om Senatets bekræftelse af ledelse eller medlemmer er ønskelig. Kongressen bør også undersøge, hvilke yderligere biosikkerheds- eller biosikkerhedsfunktioner eller politiske ansvarsområder, der eventuelt skal flyttes til en sådan revisionsenhed eller -komité.

- **Anbefaling:** Kræv, at institutioner, der udfører NIAID-finansieret forskning, der involverer potentielt farlige stoffer, etablerer tilsynsnævn i lokalsamfundet, svarende til dem, der i øjeblikket kræves for laboratorier med høj indeslutning af biosikkerhed på niveau fire.

---

i en menneskelig befolkning og vil sandsynligvis forårsage moderat til svær sygdom hos mennesker." *Se afsnit 3.K.* Mange af de mest sandsynlige pandemiske patogener som Ebola, Mpox, SARS-lignende vira, der binder til hACE2, MERS-lignende vira, der binder til DPP-4-receptoren, Nipah, Hendra og højpatogen aviær influenza, bl.a. kvalificeres ikke som potentielle pandemiske patogener, blot fordi de endnu ikke har afsmittet og forårsaget udbredt overførsel fra mennesker til mennesker, selvom videnskabelig konsensus er, at disse vira udgør en alvorlig pandemisk trussel. Som skrevet er definitionen for bagudrettet og fritager uhensigtsmæssigt viral opdagelse og karakteriseringsarbejde (som det udført på Wuhan Institute of Virology) fra yderligere biosikkerhedsgennemgang.

Desuden er kategori 2-forskning - som er genstand for gennemgang på afdelingsniveau - begrænset til eksperimentelle resultater, der med rimelighed forventes at øge overførbarheden, virulens eller immununddragelse hos mennesker. De offentligt erklærede positioner fra NIH- og NIAID-ledelsen ville fritage næsten alle gain-of-function eksperimenter fra kategori 2-gennemgang. NIH og NIAID ledelse indtager den holdning, at eksperimentelt inficerer dyremodeller, herunder de dyremodeller, der bruges som stand-in for mennesker, såsom humaniserede mus og fritter, med PPP eller forstærket PPP er irrelevant for at afgøre, om det med rimelighed forventes at være et patogen, der kan overføres eller forårsage sygdom hos mennesker.

Udvalgets personale mener, at en mere fornuftig tilgang ville være at definere potentielle pandemiske patogener som "et patogen, der sandsynligvis er i stand til bred og ukontrollerbar spredning i pattedyr og sandsynligvis vil forårsage moderat til alvorlig sygdom og/eller dødelighed hos pattedyr." Tilsvarende bør Kategori II-forskningseksperimentelle resultater eller handlinger (afsnit 4.2.2) også defineres i sammenhæng med pattedyr i stedet for begrænset til mennesker. Dette ville resultere i, at eksperimenter, der involverer potentielt farlige nye vira med pandemisk potentiale, såsom dem, der er anført ovenfor, vil modtage passende, yderligere biosikkerheds- og biosikkerhedsvurderinger.

Machine Translated by Google

Kongressen bør overveje, om de vil give sådanne fællesskabstilsynsbestyrelser vetoret over foreslåede eksperimenter.

Machine Translated by Google

Bilag I

Machine Translated by Google

DEPARTMENT OF HEALTH & HUMAN SERVICES

OFFICE OF THE SECRETARY

Assistant Secretary for Legislation
Washington, DC 20201

April 26, 2023

The Honorable Cathy McMorris Rodgers
Chair
Committee on Energy and Commerce
U.S. House of Representatives
Washington, DC 20515

Dear Chair Rodgers:

Thank you for your March 30, 2023, letter regarding research on mpox, formerly known as monkeypox, and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID), a component of the National Institutes of Health (NIH). NIAID and NIH take the safe and secure conduct of research very seriously and have robust guidance, procedures, and protocols in place to ensure that intramural and extramural scientists, including those proposing research on mpox, maintain the highest possible standards for biosafety and biosecurity, as well as follow all applicable laws and regulations. I am pleased to respond on behalf of NIH.

At the outset, I want to respond specifically to the portion of your letter that described a September 2022 *Science* article that referenced a potential sub-project, which you called the "clade 1 study." This study has not been formally proposed, and NIAID has no plans to move forward with this research. This type of research would require a formal proposal to be submitted for review, and the proposal would need to undergo the rigorous review process described in this letter before it could be initiated.

By way of background, NIH intramural projects are required to follow all applicable NIH policies and procedures, including adherence to biosafety and biosecurity guidance as outlined in the current edition of the Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories, the *NIH Guidelines for Research Involving Recombinant or Synthetic Nucleic Acid Molecules* (NIH Guidelines),[1] the Federal Select Agent Regulations,[2] and other applicable regulations as appropriate. All NIH intramural research is subject to a standard review process whenever new experimental procedures are scientifically necessary. This standard NIH intramural review process includes specific requirements based upon the proposed experiments and initiates upon submission of a research proposal to the relevant committees. Notably, the proposed research cannot begin until approved by all relevant entities.

[1] NIH Guidelines for Research Involving Recombinant or Synthetic Nucleic Acid Molecules. https://osp.od.nih.gov/wp-content/uploads/2019_NIH_Guidelines.htm
[2] Federal Select Agent Program. Select Agents Regulations. https://www.selectagents.gov/regulations/index.htm

Machine Translated by Google

The NIH Institutional Biosafety Committee (IBC)[3] formally reviews any NIH intramural research proposing to use recombinant and/or synthetic nucleic acid molecules in accordance with the NIH Guidelines, in the context of research involving potentially infectious human, plant, or animal materials; human pathogens; and human and non-human primate blood, tissues, and body fluids, including primary human cell cultures. The NIH IBC also determines the required biosafety level and biocontainment measures for any proposed research during this review. Such proposed research then undergoes review by any other appropriate entities, including the Dual Use Research of Concern (DURC) Institutional Review Entity (IRE), if appropriate.

The DURC-IRE is the NIH authority for the oversight and evaluation for proposed research that may fall under the Department of Health and Human Services' (HHS) *Framework for Guiding Funding Decisions about Proposed Research Involving Enhanced Potential Pandemic Pathogens* (HHS P3CO Framework).[4] As noted in the HHS P3CO Framework, proposed intramural and extramural life sciences research that is being considered for funding and that has been determined by the funding agency as reasonably anticipated to create, transfer, or use enhanced potential pandemic pathogens is subject to additional HHS department-level review.

NIH research involving select agent strains and recombinant work is always performed in close collaboration with the Federal Select Agent Program (FSAP)—which is managed jointly by the Centers for Diseases Control and Prevention and the Department of Agriculture[5]—and the entity Responsible Official to ensure compliance with applicable regulations and subjected to any reviews FSAP deems appropriate.

Your letter inquired about research involving the mpox virus. By way of background, the mpox virus is made up of two genetically distinct clades. Clade I mpox viruses, endemic in the Congo Basin, cause more severe disease than the Clade II mpox viruses, which are endemic to Western Africa. The Clade II mpox virus also consists of two subclades—Clade IIa and IIb. The current global mpox outbreak is driven by a Clade IIb virus, but circulation of both Clade I and Clade IIa in Africa presents an ongoing risk of future regional and global outbreaks of these viruses. The genetic basis for the variability in disease outcomes of the two clades is unknown. Additional research to identify the viral components that account for the observed differences in mpox disease severity between the two clades could help determine key targets within the mpox virus genome for the development of medical countermeasures.

Your letter also referenced a specific NIAID intramural project—*Poxvirus Host Interactions, pathogenesis and immunity*, 1ZIAAI000979. This project includes research on several orthopoxviruses including vaccinia virus, cowpox virus, and mpox virus. The mpox projects include development of a small animal model, investigation of the basis for mpox pathogenicity, assessment of mpox vaccines, and analysis of mpox clade differences. One approach to studying mpox clade differences was proposed and approved in 2015 and involves the generation of chimeric viruses—viruses that incorporate genes from two mpox strains. This ongoing sub-project includes only chimeric viruses created by replacing genes in the more virulent Clade I

---

[3] NIH Policy Manual – Chapter 3035. https://policymanual.nih.gov/3035
[4] HHS Framework for Guiding Funding Decisions about Proposed Research Involving Enhanced Potential Pandemic Pathogens. https://www.phe.gov/s3/dualuse/documents/p3co.pdf
[5] Federal Select Agent Program. https://www.selectagents.gov/

Machine Translated by Google

virus with genes from the less virulent Clade IIa virus. The project was conceived and approved years before the recent mpox outbreak, and it does not include any studies with the circulating Clade IIb virus.

When the sub-project was proposed in 2015, the proposed experiments were subject to a rigorous review process and were subsequently approved. Since 2009, mpox research within the NIAID intramural program has been registered with the FSAP. As required by the FSAP, the NIAID intramural program FSAP registration was updated to reflect the mpox research when the experiments were approved. During FSAP inspections, all NIH IBC-related documents and minutes are reviewed. This work would not meet the definition of a restricted experiment and was not reviewed by the Intragovernmental Select Agents and Toxins Technical Advisory Committee (ISATTAC), all strains created were inventoried and treated as select agents, and the FSAP did not determine ISATTAC review was required based on the project description and detail included in our select agent registration.

After the approval of the proposed experiments in the mpox sub-project investigating clade differences, NIAID investigators generated chimeric viruses by replacing certain genes of Clade I mpox virus with the corresponding genes of Clade IIa virus and infecting an appropriate mouse model with them to determine if any of the genetic changes could decrease the severity of mpox disease caused by the Clade I virus. To date, these experiments have not identified the genetic underpinnings of the observed increased pathogenicity of the Clade I mpox viruses, indicating that further research is necessary to determine these critical genetic factors.

Throughout these experiments, all viruses—including the new chimeric viruses—were handled and inventoried as select agents, and all work with select agent strains was performed in compliance with the requirements in the Federal Select Agent Regulations and NIH policies regarding biological materials. For these experiments, all live viruses were handled at a Biosafety Level 3 (BSL-3) laboratory, in select agent registered facilities, by personnel with approved security risk assessments, and with approval through the NIH Biological Surety Program.[6] While the experiments were subject to the Federal Select Agent Regulations, including registration of planned recombinant work, none of the experiments meet the definition of a restricted experiment as outlined in Federal regulations.[7]

As stated above, the September 2022 *Science* article noted in your letter referenced a potential sub-project, which your letter refers to as the "clade 1 study," that has not been formally proposed. This potential sub-project would include the generation of chimeric viruses by replacing genes in the less virulent Clade IIa virus with those in the more virulent Clade I virus. To reiterate, NIAID has no plans to move forward with this research. As detailed above, this type of research would require a formal proposal to be submitted for review, and the proposal would need to undergo the rigorous review process described in this letter before it could be initiated. This review process would specifically include an assessment of whether the research may be subject to the HHS P3CO Framework.

---

[6] NIH Policy Manual – Chapter 3037. https://policymanual.nih.gov/3037

[7] Code of Federal Regulations. 42 CFR Part 73.13. https://www.ecfr.gov/current/title-42/chapter-I/subchapter-F/part-73/section-73.13

Machine Translated by Google

The mpox virus causes significant disease and death in the regions in which it is endemic, with an increasing incidence of human infections. Even prior to the ongoing global outbreak of mpox in non-endemic countries, this virus was identified by NIAID and others as an important global health threat in light of sporadic outbreaks associated with international travel. NIAID is conducting and supporting research focused on developing and evaluating treatments and vaccines for mpox, understanding disease transmission and spillover, evaluating immunological characteristics of mpox, and bolstering support for the ongoing public health response. However, NIAID is not supporting research that would include experiments to replace genes in the less virulent Clade IIa virus with those in the more virulent Clade I virus, and there are currently no plans to do so.

Thank you for your interest in NIH's mpox virus research. NIAID and NIH prioritize robust biosafety and biosecurity in intramural research. If you or your staff have any questions, please feel free to contact the Office of the Assistant Secretary for Legislation at (202) 690-7627.

Sincerely,

Melanie Anne Egorin

Melanie Anne Egorin, PhD
Assistant Secretary for Legislation

Machine Translated by Google

DEPARTMENT OF HEALTH & HUMAN SERVICES

OFFICE OF THE SECRETARY

Assistant Secretary for Legislation
Washington, DC 20201

June 30, 2023

The Honorable Cathy McMorris Rodgers
Chair
Committee on Energy and Commerce
U.S. House of Representatives
Washington, D.C. 20515

Dear Chair Rodgers:

Thank you for your March 30, 2023, and May 30, 2023, letters regarding research on mpox, formerly known as monkeypox, at the National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID), a component of the National Institutes of Health (NIH). The enclosed document is a letter from Dr. Bernard Moss, NIH Distinguished Investigator at the Laboratory of Viral Diseases at NIAID.

If you or your staff have any questions, please feel free to contact the Office of the Assistant Secretary for Legislation at (202) 690-7627.

Sincerely,

Melanie Anne Egorin

Melanie Anne Egorin, PhD
Assistant Secretary for Legislation

Enclosure

Machine Translated by Google

DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES Public Health Service

National Institutes of Health
Bethesda, Maryland 20892

June 30, 2023

The Honorable Cathy McMorris Rodgers
Chair
Committee on Energy and Commerce
U.S. House of Representatives
Washington, DC 20515

Dear Chair Rodgers:

As your letter of May 30 referred to my research, I thought it would be helpful if I replied directly to clarify my goals and clear up any misunderstandings. First, I would like to describe my education and research background. After receiving an M.D. from the New York University School of Medicine, I interned at Children's Hospital Medical Center in Boston, and then completed a Ph.D. in biochemistry at the Massachusetts Institute of Technology. I then enlisted in the U.S. Public Health Service in 1966 and was detailed to the National Institutes of Health (NIH), where I joined the Laboratory of Biology of Viruses in the National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) as a Medical Officer. I was subsequently promoted to the dual positions of Chief of the Laboratory of Viral Diseases, a position that I held for about 35 years, and Chief of the Genetic Engineering Section, a position that I still hold that allows me to do research full-time.

For more than 50 years I have investigated the biology and host interactions of poxviruses and have published more than 800 original scientific papers on the subject, and several of my inventions have been patented by the U.S. Government. My contributions have been recognized by election to the National Academy of Sciences and the receipt of prestigious awards, the most recent being the Lifetime Achievement Award by the American Society for Microbiology.

My research on mpox began about 15 years ago when I moved my research into the newly constructed C.W "Bill" Young Center (building 33), named for the congressman who was a strong proponent of biomedical research during his more than three decades in the House of Representatives. This high containment facility allows NIH to safely carry out basic research on infectious diseases of global importance that occur naturally or may be caused by agents intentionally released through an act of bioterrorism. All my research on the mpox virus has been carried out under BSL-3 and ABSL-3 containment in building 33, using protocols that have been approved by a rigorous review process.

Mpox is a zoonosis that has been increasing in incidence in Africa since it was first recognized in 1970, but largely neglected by the outside world. Historically, there have been more cases of mpox in Central Africa than in West Africa and the severity of the disease is higher in the former. In that respect, it is fortunate that all cases of mpox outside of Africa have been caused by the less virulent clade II virus from West Africa rather than clade I from Central Africa. Nevertheless, we should be prepared for the possibility of the more virulent Central African

Machine Translated by Google

clade I virus escaping from Africa in the future. A goal of my mpox research is to determine the basis for the greater virulence of clade I compared to clade II viruses to better contain such a potential outbreak. A step toward this goal has been the development of a small animal model that mimics the severity of human disease caused by clade I and clade II mpox viruses. The work was published this year showing that the lethality of mpox virus in our model is clade I > clade IIa > clade IIb. The finding that the current clade IIb outbreak strain is less virulent than either clade I or clade IIa in our model is consistent with the self-limiting disease in immunocompetent adults, although mpox can be devastating in individuals with AIDS or other immunodeficiencies.

Our next step is to use this model to determine the basis for the differences in virulence of mpox virus clades I and II. Fortunately, we developed the tools to do this during our previous research. The virulence genes of vaccinia virus, the vaccine used to prevent smallpox, were identified by constructing recombinant viruses in which genes were deleted or modified and testing them in animal models. We received approval from the Institutional Biosafety Committee to carry out related experiments in which genes from the more virulent mpox clade I virus were replaced with the corresponding genes from the less virulent clade IIa virus. The expectation of such experiments is that chimeric clade I virus will be attenuated when the genes responsible for virulence are replaced. However, mpox virus contains about 200 genes, so this is an arduous task and is still ongoing. Depending on the results of these experiments, I will consider additional gene exchanges that might include transfers in the opposite direction or involve clade IIb. I have not planned or proposed such experiments for approval since we have not completed the current experiments and therefore do not yet know which genes might be best to transfer. However, should it appear in the future that such an experiment would greatly contribute to understanding the basis for mpox virus virulence, then I may make such a proposal and would abide by the decision of the Institutional Biosafety Committee.

Lastly, with respect to the *Science* magazine article referenced in your letter, it would have been more accurate for that reporter to use the word "considering" rather than "planning" to represent the stage of my thinking about potential future research on the mpox virus.

Sincerely yours,

Bernard Moss

Bernard Moss M.D., Ph.D.
NIH Distinguished Investigator
Laboratory of Viral Diseases, NIAID

Machine Translated by Google

Machine Translated by Google

DEPARTMENT OF HEALTH & HUMAN SERVICES

OFFICE OF THE SECRETARY

Assistant Secretary for Legislation
Washington, DC 20201

July 25, 2023

The Honorable Cathy McMorris Rodgers
Chair
Committee on Energy and Commerce
U.S. House of Representatives
Washington, D.C. 20515

Dear Chair Rodgers:

We are in receipt of your July 21, 2023, letter to the Department of Health and Human Services (Department) regarding research on mpox, formerly known as monkeypox, and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID), a component of the National Institutes of Health (NIH).

In response to your March 30 letter regarding a *Science* magazine article on mpox virus research, the Department informed the committee on April 26 that the experiment on which your letter was premised had not been conducted. We also clearly stated that NIAID does not presently have any plans to move forward with such an experiment.[1] Despite this clear representation, on May 30 the committee sent another letter to the Department claiming it was "still unclear whether this research may have been conducted, or even how NIAID knows that this research was not conducted." In a June 30 letter that was drafted and personally signed by Dr. Bernard Moss, an NIH Distinguished Investigator with whom you requested a videotaped transcribed interview regarding the experiment that has not happened, Dr. Moss himself reiterated that the experiment at issue had not been conducted and there were currently no plans to do so.[2]

The Department believed—and continues to believe—these April 26 and June 30 letters reflect appropriate accommodations that addressed the committee's questions regarding this matter. Moreover, the insinuation in the committee's July 21 letter that the June 30 letter signed by Dr. Moss was not from Dr. Moss is entirely baseless. This unfounded questioning of the authenticity of Dr. Moss's letter is inappropriate and appears to be part of this committee's persistent refusal to accept the information provided in a good-faith effort to satisfy the committee's inquiry. This type of accusation is detrimental to the continuing relationship between co-equal branches of government and serves as another example of the committee engaging in groundless attacks that amount to intimidation simply because it is dissatisfied with the Department's response to its inquiries.

[1] April 26, 2023, letter to Committee on Energy and Commerce Chair Cathy McMorris Rodgers from Assistant Secretary for Legislation Melanie Anne Egorin.
[2] June 30, 2023, letter to Committee on Energy and Commerce Chair Cathy McMorris Rodgers from Dr. Bernard Moss, NIH Distinguished Investigator, Laboratory of Viral Diseases, NIAID.

Machine Translated by Google

Nevertheless, in yet a further effort to work with the committee in good faith consistent with the accommodation process, the Department is willing to coordinate a briefing with appropriate NIH officials, as well as Dr. Moss, so the committee can ask any further additional questions it may have relevant to its March 30 inquiry.

If you or your staff have any questions, please feel free to contact the Office of the Assistant Secretary for Legislation at (202) 690-7627.

Sincerely,

Melanie Anne Egorin

Melanie Anne Egorin, PhD
Assistant Secretary for Legislation

Machine Translated by Google

DEPARTMENT OF HEALTH & HUMAN SERVICES

OFFICE OF THE SECRETARY

Assistant Secretary for Legislation
Washington, DC 20201

October 31, 2023

The Honorable Cathy McMorris Rodgers
Chair
Committee on Energy and Commerce
U.S. House of Representatives
Washington, D.C. 20515

Dear Chair Rodgers:

The Department of Health and Human Services (HHS or Department) is in receipt of your October 20, 2023, letter to the National Institutes of Health (NIH) regarding certain research on mpox, formerly known as monkeypox, and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). I am pleased to respond on behalf of NIH.

NIH and the Department have made significant accommodations to address the committee's inquiry regarding a potential experiment the committee has referred to as the so-called "clade 1 study." As you know, when the committee began its inquiry, you raised questions regarding whether the "clade 1 study" "was reviewed under the HHS P3CO framework," in addition to the Federal Select Agent Program (FSAP) and the Centers for Disease Control and Prevention's Intragovernmental Select Agents and Toxins Technical Advisory Committee (ISATTAC). In response, the Department informed the committee that the "clade 1 study" had not been conducted. We also explained that NIAID does not presently have any plans to move forward with such an experiment, and if it did in the future, any such research would need to undergo a rigorous review process, including an assessment of whether the research may be subject to the HHS P3CO Framework.[1]

Despite this clear response tailored to the committee's stated concerns, the committee subsequently claimed it was "still unclear whether this research may have been conducted." In an extraordinary accommodation, the Department conveyed to the committee a June 30 letter that was drafted and personally signed by Dr. Bernard Moss, an NIH Distinguished Investigator with whom you requested a transcribed interview regarding the "clade 1 study." In his letter, Dr. Moss reiterated that the experiment at issue had not been conducted and that there were currently no plans to do so.[2]

The committee then shifted to baselessly questioning the authenticity of Dr. Moss's June 30 letter. Once again, the Department offered the committee an extraordinary accommodation

[1] April 26, 2023, letter to Committee on Energy and Commerce Chair Cathy McMorris Rodgers from Assistant Secretary for Legislation Melanie Anne Egorin.
[2] June 30, 2023, letter to Committee on Energy and Commerce Chair Cathy McMorris Rodgers from Dr. Bernard Moss, NIH Distinguished Investigator, Laboratory of Viral Diseases, NIAID.

Machine Translated by Google

tailored to its newly stated concerns, arranging for a bipartisan briefing that allowed committee staff to hear directly from Dr. Moss and ask questions regarding his mpox research, as well as hear from senior NIH officials who oversee NIH's intramural research program and high containment laboratories.[3] During the briefing, majority staff used effectively all its time on one line of narrow questioning directed only at Dr. Moss regarding a September 2022 *Science* article—the same article that Dr. Moss already told the committee had mischaracterized his stage of thinking about potential future mpox research.[4]

The Department believes these accommodations appropriately addressed the committee's shifting slate of stated concerns regarding this matter. Your October 20 letter, however, appears to shift the premise of your inquiry yet again—inserting wholly new document requests and materially changing your scope, all while failing to give due consideration to the significant accommodations the Department has provided the committee to date. On top of that, the committee is now threatening to resort to compulsory process if the requested documents are not produced by the committee's dictated deadline—despite the fact that the Department has consistently engaged with the committee in good faith and provided appropriate accommodations tailored to your stated concerns.

Your current approach is particularly troubling given that the committee has now threatened to use compulsory process in at least six different matters involving the Department over the last month alone—materially frustrating the Department's ability to identify your priorities and continue to respond to your various requests, which currently include a significant number of requests for transcribed interviews with senior NIH officials and voluminous document requests, all of which the Department is actively working to address. This reflexive threat to issue compulsory process is inconsistent with the constitutionally mandated accommodation process and a disservice to both the committee and the Department.

NIH and the Department intend to continue cooperating with the committee voluntarily in this matter, in good faith, and consistent with the accommodation process. To that end, enclosed with this letter is an initial production of materials. As we have conveyed to your staff, we welcome a discussion regarding the prioritization of your various requests.

If you or your staff have any questions, please feel free to contact the Office of the Assistant Secretary for Legislation at (202) 690-7627.

Sincerely,

Melanie Anne Egorin

Melanie Anne Egorin, PhD
Assistant Secretary for Legislation

cc: The Honorable Frank Pallone, Jr., Ranking Member

---

[3] July 25, 2023, letter to Committee on Energy and Commerce Chair Cathy McMorris Rodgers from Assistant Secretary for Legislation Melanie Anne Egorin.

[4] *See* June 30, 2023, letter to Committee on Energy and Commerce Chair Cathy McMorris Rodgers from Dr. Bernard Moss, NIH Distinguished Investigator, Laboratory of Viral Diseases, NIAID.

Machine Translated by Google

DEPARTMENT OF HEALTH & HUMAN SERVICES

OFFICE OF THE SECRETARY

Assistant Secretary for Legislation
Washington, DC 20201

October 31, 2023

VIA EMAIL DELIVERY

The Honorable Cathy McMorris Rodgers
Chair
Committee on Energy and Commerce
U.S. House of Representatives
Washington, D.C. 20515

Dear Chair Rodgers:

The enclosed documents are a production of materials in response to your March 30, 2023 and October 20, 2023, letters to the National Institutes of Health (NIH) regarding mpox research. Today's production bears documents in bates range: ECMPOX000001 to ECMPOX000015.

By producing these documents, the Department of Health and Human Services (HHS) is making an accommodation unique to the facts and circumstances of this particular matter in a good faith effort to assist the Committee in its inquiry. We respectfully request that the Committee not disseminate or otherwise disclose these documents outside of the Committee without prior consultation with HHS. The production of these materials does not waive any applicable privilege. Should you have any questions regarding this document production, please have your staff contact Daria Berstell at Daria.Berstell@hhs.gov.

Sincerely,

Melanie Anne Egorin

Melanie Anne Egorin, PhD
Assistant Secretary for Legislation

Enclosures

cc: The Honorable Frank Pallone, Jr., Ranking Member

Machine Translated by Google

Machine Translated by Google

DEPARTMENT OF HEALTH & HUMAN SERVICES

OFFICE OF THE SECRETARY

Assistant Secretary for Legislation
Washington, DC 20201

March 19, 2024

The Honorable Cathy McMorris Rodgers
Chair
Committee on Energy and Commerce
U.S. House of Representatives
Washington, DC 20515

Dear Chair Rodgers,

I write in further response to your March 30, 2023, and October 20, 2023, letters regarding certain research on mpox and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID), a component of the National Institutes of Health (NIH).

In your March 30, 2023, letter, you requested information pertaining to NIAID intramural project *Poxvirus Host Interactions, pathogenesis and immunity*, 1ZIAAI000979, including a potential sub-project your letter refers to as the "clade 1 study" to transfer genes from clade 1 mpox into the clade 2 mpox virus currently circulating in humans (now referred to as clade 2b). Since the Department of Health and Human Services' (HHS or Department) April 26, 2023, response, we have collected additional documentation pertaining to the NIH Institutional Biosafety Committee (IBC) review in 2015 and 2018 of experiments involving clade 1 and a clade 2 virus now known as clade 2a, which appeared years before the different clade 2b virus that was first identified in 2022.

The documentation, which is also being provided to the committee *in camera* on March 20, indicates that, during the 2015 IBC review, research involving bidirectional transfer of genes between clades 1 and 2 of the mpox virus was considered and approved by the IBC. However, as has been previously shared with the Committee, no such research involving the replacement of genes in either the clade 2a or clade 2b viruses with genes from clade 1 has been performed, nor are there currently any plans to do so. Additionally, as is reflected in the newest set of documents, the research team stated during a 2018 IBC review that they would not conduct this experiment without further discussions with the IBC. Should the research team want to conduct such an experiment in the future, it would first need to be reviewed and approved by the NIH IBC before proceeding. We appreciate the opportunity to provide this additional clarification.

HHS and NIH take the safe and secure conduct of research very seriously and have robust guidance, procedures, and protocols in place to ensure that intramural and extramural scientists, including those proposing research on mpox, maintain the highest possible standards for biosafety and biosecurity, as well as follow all applicable laws, regulations, and policies. If you

Machine Translated by Google

or your staff have any questions, please feel free to contact the Office of the Assistant Secretary for Legislation at (202) 690-7627.

Sincerely,

Melanie Anne Egorin

Melanie Anne Egorin, PhD
Assistant Secretary for Legislation

cc: The Honorable Frank Pallone, Jr., Ranking Member

Machine Translated by Google

Bilag II

Machine Translated by Google

Som forberedt

Orientering til Udvalget for Energi og Handel Åbningserklæringer
21. september 2023

Steven Holland, MD

Mit navn er Dr. Steven Holland. Jeg er en infektionssygdomslæge og fungerer som direktør for afdelingen for intramural forskning i National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). Jeg modtog min MD fra Johns Hopkins i 1983 og blev der for at tjene som beboer i intern medicin, før jeg blev chefbeboer og derefter en fellow i infektionssygdomme. Jeg kom til NIAID i 1989 og er blevet her lige siden. Jeg har været direktør for afdelingen for Intramural Forskning siden 2016. Tidligere har jeg været chef for Laboratoriet for Kliniske Infektionssygdomme. NIAID's intramurale program består af omkring 130 videnskabsmænd og omkring 1500 i alt ansatte. Vores portefølje omfatter grundlæggende og klinisk undersøgelse af virus-, svampe- og bakteriesygdomme samt de underliggende immunologiske defekter, der gør disse sygdomme alvorlige. Vi er særligt heldige at have Dr. Bernard Moss som et af vores mest prestigefyldte fastansatte fakulteter. Dr. Moss har været den fremtrædende pox-virolog i verden i årtier, og hans arbejde har væsentligt øget vores forståelse af pox-virus generelt og mpox i særdeleshed. Mit mål i dag er at fortælle dig om noget af vores arbejde omkring mpox.

Bare sidste år, i 2022, var mere end 86.000 mennesker i mere end 100 lande smittet med mpox. Dette udgjorde en ægte folkesundhedsnødsituation af international interesse. Dette var ikke helt nyt, forekomsten af mpox har været stigende i løbet af de sidste 50 år i Afrika, og inficerede rejsende er blevet identificeret i mange lande. Mpox blev først opdaget hos aber i fangenskab i 1958. Menneskelige infektioner afledt af dyr blev først identificeret i 1970'erne. Mpox som en inkubationsperiode på 5 til 21 dage og ses ved feber, udslæt og hævelse af lymfeknuder.
Selvom det ligner meget kopper, er det ikke det: dødeligheden fra mpox i Afrika varierer fra 4 til 10 %, mens kopper er omkring 30 %. De fleste tilfælde af mpox har været i Den Demokratiske Republik Congo. Mpox er mindre alvorlig i Vestafrika end Centralafrika, men den vestafrikanske forekomst har været stigende. Det er vigtigt, at dette er en sygdom, der kan have udbrud.
Efter 39 år uden nogen tilfælde var der et udbrud i Nigeria i 2017, der ramte 2635 mennesker. Selvom den animalske kilde til mpox stadig er noget uklar, er det tydeligt, at mange forskellige gnavere, primater og andre dyr kan huse og overføre det.

Produceret til energi og handel i forhold til tilsynsanmodning
Må ikke videregives uden tilladelse fra Department of Health and Human Services

Lad mig bruge et øjeblik på nomenklaturen. Der er forskellige stammer af mpox, der typisk omtales som clades. I øjeblikket er tre clades identificeret: clade I er i Centralafrika, mens clades IIa og IIb er i Vestafrika. Kun omkring 5% af genomerne af clades I og II adskiller sig, mens forskellene mellem clades IIa og IIb er endnu mindre. Clade IIb har en særlig aktivitet (APOBEC3B cytosindeaminaseaktivitet), som kan være relevant for menneskelig transmission.

Mens forekomsten af mpox uden for Afrika har været usædvanlig indtil for nylig, har udbruddet, der begyndte i 2022, været dramatisk og alvorligt. Heldigvis har dødeligheden fra dette udbrud været relativt lav undtagen hos dem med underliggende immundefekter. Sekventering af disse vira har indikeret, at de stammer fra clade IIb og sandsynligvis er opstået fra Nigeria.

Vi er heldige at have Dr. Bernard Moss som medlem af vores institut. Dr. Moss har viet sin karriere til at studere koppevirus og har været banebrydende på dette område. Faktisk var det hans strålende indsigt til

Machine Translated by Google

studere mpox, selv når det ikke var en epidemisk infektion, for at generere den slags information, som vi har i dag. Den information tjener som grundlag for udviklingen af en lang række strategier, herunder den vaccine, der nu bruges til at forhindre mpox (Jynneos). Dr. Moss' kritiske indsigt var at erkende, at de forskellige stammer eller klader af mpox havde forskellige niveauer af virulens. Clade I var meget virulent, mens clade II ikke var.

Derfor, da kun omkring 5% af DNA'et adskilte sig mellem disse to stammer, må der være specifikke DNA-forskelle, der afgjorde, hvorfor den ene stamme var meget virulent og dødelig i op til 10% og den anden mindre. Disse molekylære ændringer er afgørende for at identificere, hvis vi skal forstå viral patofysiologi og menneskelig sygdom. Dr. Moss' innovation, ved at bruge de molekylære værktøjer, hans laboratorium udviklede, bygningsinfrastrukturen og den omfattende sikkerhedsstøtte fra NIH, var at erstatte specifikke gener fra den mere virulente clade I med gener fra den mindre virulente clade IIa for at se, om han kunne formindske virulensen af den mere alvorlige virus i en gnavermodel. Dette er den mest forsigtige tilgang, der forsøger at dæmpe den virulente stamme, og det var den tilgang, Dr. Moss har taget. Han har ikke på noget tidspunkt forfulgt at overføre gener fra den mere virulente stamme (clade I) til den mindre virulente stamme (clade II), og han har heller ikke lavet specifikke planer om at gøre det. Hvis sidstnævnte strategi skulle forfølges i fremtiden, ville det gå forud for omfattende høring og streng evaluering og gennemgang af de udvalg, som Jeff Potts vil diskutere inden længe, og som eksisterer for at sikre dybdegående sikkerhedsvurderinger.

Lad mig tale et øjeblik om nødvendigheden af at udføre denne form for forskning. Det er fortsat en dyb bekymring for os alle, når vi tænker på pandemisk beredskab, at vi måske kun er en flyrejse væk fra overførsel af en mere virulent stamme af mpox. clade I. Det faktum, at den epidemiske stamme i 2022 var fra den mindre virulente clade II er et wake up call, at vi har brug for større årvågenhed og meget mere forskning for at identificere og skabe passende modforanstaltninger. Faktisk var det især Dr. Moss' arbejde, der beviste, at Jynneos var effektiv mod mpox hos ikke-menneskelige primater, hvilket indikerede, at dette sandsynligvis ville være en succes til at forhindre mpox hos mennesker.

Produceret til energi- og handelsudvalget i forbindelse med tilsynsanmodning

Må ikke videregives uden tilladelse fra Department of Health and Human Services

Jeg sætter virkelig pris på og deler dette udvalgs bekymring, ligesom mine kolleger, om at forstå, foregribe og forebygge pandemiske sygdomme. Vi er alle enige om, at virusinfektioner er en bekymring for hele den menneskelige familie. Jeg tror, at vi også er enige om, at det kun er gennem omhyggelig, indsigtsfuld videnskabelig forskning, at vi vil være i stand til at forudse, forstå, forebygge og behandle disse dødelige sygdomme.

Machine Translated by Google

Som forberedt

Bernard Moss, MD, PhD

God eftermiddag. Mit navn er Bernard Moss. Jeg er efterforsker og sektionschef i National Institute of Allergy and Infectious Diseases. Jeg sluttede mig til NIAID som læge i 1966. I mere end 50 år har jeg undersøgt biologien og værtsinteraktionerne mellem poxvirus inklusive mpox i de sidste 15 år.

Min nuværende mpox-forskning har to hovedmål.

Den første, der har haft forrang siden 2022-udbruddet af mpox, er at udvikle forbedrede vacciner ved hjælp af mRNA og proteinlipid-nanopartikler. Jeg er glad for at kunne sige, at mRNA-vaccinen nu rekrutterer forsøgspersoner til et klinisk forsøg.

Det andet og mere langsigtede mål er at bestemme det genetiske grundlag for forskellen i virulens af mpox virus clades. Sådan information kunne åbne nye muligheder for at håndtere og behandle mpox og forudsige virkningen af nye stammer, hvis de skulle opstå.

For at nå begge mål udviklede vi en lille dyremodel, der efterligner sværhedsgraden af sygdommen forårsaget af mpox-virus hos mennesker (clade I>IIa>II2b). Mit laboratorium udviklede tidligere måder at slette og erstatte gener fra vacciniavirus, prototypen af koppevirus, der bruges som koppevaccine. Sådanne undersøgelser havde gjort det muligt for os at bestemme rollerne for gener involveret i virusreplikation og værtsinteraktioner ved hjælp af en musemodel.

Produceret til energi og handel i henhold til tilsynsanmodning

Tilsvarende undersøger jeg nu det genetiske grundlag for forskelle i virulensen af clade I og clade IIa mpox virus ved at erstatte gener fra clade I virus med gener fra en clade IIa virus. Jeg vil understrege, at clade IIa-vira har forårsaget få humane mpox-tilfælde i Afrika, og transmission fra menneske til menneske er aldrig blevet rapporteret nogen steder, i modsætning til clade I og clade IIb nuværende udbrudsstamme.

Må ikke videregives uden tilladelse fra Department of Health and Human Services

Efter institutionel godkendelse begyndte vi at erstatte gener fra den virulente clade I med de tilsvarende gener af clade IIa med forventning om, at virulensen af den kimære virus ville være mindre end den for clade I. Da der er beviser for menneske-til-menneske transmission af clade I, men ingen for clade IIa, er forventningen, at den kimære virus også ville være mindre overførbar.

Til dato har vi udvekslet cirka 50 af de 200 gener, men har ikke set nogen effekt på virulens. Vi overvejer tre hovedmuligheder: (1) vi har endnu ikke udskiftet de individuelle gener, der er vigtigst for forskellen i virulens, (2) virulens skyldes, at flere gener virker sammen, eller (3) to eller flere gener har overflødige funktioner.

Udskiftning af yderligere clade I-gener vil være nødvendig for at evaluere disse muligheder.

Afhængigt af resultaterne af disse eksperimenter vil jeg overveje yderligere genudvekslinger, der kan omfatte overførsler i den modsatte retning eller involvere clade IIb. Jeg har ikke planlagt eller foreslået sådanne forsøg til godkendelse, da vi ikke har afsluttet de nuværende forsøg og derfor endnu ikke ved, hvilke gener der kan være bedst at overføre. Men skulle det vise sig i fremtiden, at et sådant forsøg i høj grad ville bidrage til at forstå grundlaget for

Machine Translated by Google

mpox virus virulens, så kan jeg komme med et sådant forslag og vil efterkomme beslutningen fra den institutionelle biosikkerhedskomité.

Forskning i mpox-virus er blevet forsømt siden dens opdagelse i slutningen af 1950'erne. Imidlertid gav mpox-udbruddet i 2022 et wakeup-call om, at sygdommen ikke udelukkende er et afrikansk problem. Vi skal være forberedt på større tilpasning af mpox-virus til mennesker og forhindre import af det mere virulente clade I-virus. Selvom mpox-virus clades I, IIa og IIb er blevet geografisk adskilt, kan klimaændringer ændre fordelingen af dyreværter, og større menneskelig rejse i Afrika kan forårsage en blanding af clades. Ved at udvikle en lille dyremodel, der efterligner sværhedsgraden af mpox sygdom, er vi nu i stand til sikkert at udføre eksperimenter for at bestemme det genetiske grundlag for virulensen af nuværende mpox virus clades, forudse ændringer, der kan føre til større virulens, og udvikle nye terapeutiske midler. der retter sig mod virulensgener.

Produceret til energi og handel i henhold til tilsynsanmodning

Må ikke videregives uden tilladelse fra Department of Health and Human Services

Machine Translated by Google

Som forberedt

Jeffrey Potts, MPH, CBSP

Mit navn er Jeff Potts, og jeg er i øjeblikket chef for Biorisk Management Branch i NIH Division of Occupational Health and Safety. DOHS, som er bosat inden for direktørens kontor, giver lederskab i udviklingen og implementeringen af arbejdsmiljøpolitikker, standarder og procedurer, der gælder for biomedicinsk forskning, der udføres gennem hele vores intramurale program. Specifikt er Biorisk Management Branch ansvarlig for at levere tilsyn med lovoverholdelse og ekspertvejledning til NIH-samfundet i spørgsmål, der involverer forskning med højkonsekvenspatogener. Blandt andre aktiviteter er Biorisk Management-afdelingen ansvarlig for implementering af NIH Select Agent Program og administration af NIH Institutional Biosafety Committee og Institutional Review Entity.

Overholdelse af og konstant tilsyn med implementeringen af biosikkerhedsstandarder er ekstremt vigtigt for vores mission. På NIH bliver al forskning, der involverer menneske-, plante- eller dyrepatogener samt forsøg, der involverer rekombinante eller syntetiske nukleinsyremolekyler, gennemgået og vurderet af IBC, og hvis det er relevant, IRE Sammen gennemgår disse udvalg indsendte forslag for at sikre overholdelse af NIH-retningslinjer, BMBL, USG-politikker, der involverer Dual Use Research of Concern og USG P3CO-rammen. NIH har været førende i denne indsats, der startede tilbage i 2009 og senest ved at evaluere vores revisionsproces i forhold til de foreslåede anbefalinger fra NSABB.

Produceret til energi og handel i henhold til tilsynsanmodning

Dr. Moss har ikke godkendelse til at udføre de specifikke eksperimenter, der er identificeret som "Clade I-studiet". Hvis Dr. Moss formelt foreslår denne forskningslinje i fremtiden, ville den være genstand for en streng evaluering og gennemgang af de udvalg, som jeg allerede har nævnt. Denne proces ville være sand for enhver formelt foreslået forskning ved NIH. Vores kontor er fuldt ud forpligtet til at sikre overholdelse af alle gældende regler og politikker. Vi vil fortsætte med at overvåge denne forskning og fremtidige lovgivningsmæssige ændringer for enhver indvirkning, som den måtte have på vores interne gennemgangsprocesser.

Må ikke videregives uden tilladelse fra Department of Health and Human Services

Machine Translated by Google

Bilag III

Machine Translated by Google

NIH Annual Intramural Research Report

ZIA AI000979-10

Report Title
Poxvirus pathogenesis and immunity

2015 Fiscal Year
October 01, 2014 - September 30, 2015

Principal Investigator
Bernard Moss, MD, PhD

Research Organization
Genetic Engineering Section

Lab Staff and Collaborators within the *Genetic Engineering Section*
Patricia Earl, PhD
Jeffrey L Americo, MS
Gilad Silvan
Ruikang Liu, PhD
Debasis Panda
Jorge David Mendez Rios
Sara E Reynolds
Catherine Griffin

Collaborators from other NIAID organizations
There were 1 collaborators within NIAID
Timothy G Myers, PhD — Research Technologies Branch

Collaborators from other NIH organizations
There were 3 NIH collaborators from other Institutes/Centers
Eugen Christian Buehler, PhD — NHGRI
Scott E Martin, PhD — NCATS
Pinar Tuzmen — NHGRI

Keywords
monkeypox virus pathogenesis, orthopoxvirus pathogenesis, poxvirus pathogenesis, vaccinia virus pathogenesis, cowpox virus pathogenesis, poxvirus immunity, smallpox vaccine, cell mediated immunity, cytokines, monoclonal antibodies

Goals and Objectives
The goals of this project are to increase our understanding of poxvirus pathogenesis and the basis for immunity to poxviruses. We are particularly interested in the members of the orthopoxvirus genus, which include variola virus (the causal agent of smallpox), vaccinia virus (used as the smallpox vaccine), cowpox virus (causes zoonotic infections) and monkeypox virus (causes of human monkeypox in parts of Africa).

Summary
Poxviruses comprise a large family of complex DNA viruses that have vertebrate and invertebrate hosts. Two poxviruses, variola virus and molluscum contagiosum virus, are specific human pathogens. Variola virus was the cause of smallpox until the latter was eradicated but is still feared because of potential use a biological weapon. Molluscum contagiosum virus causes benign skin lesions in immunocompetent infants and a more severe and widespread disease in immunodeficient adults. In addition, several animal poxviruses can be transmitted to humans as zoonosis. The most serious of these is monkeypox, which has an estimated human mortality of 1 to 10%. The poxviruses express a large number of host immune evasion genes that contribute to virulence. The purpose of this project is to increase our understanding of poxvirus pathogenesis and the basis for immunity to poxviruses.A human genome-wide RNAi screen was conducted to determine host factors that impact poxvirus replication.

Publications Generated during the 2015 Reporting Period
Ordered by publication type and then author name.

1. Earl PL, Americo JL, Cotter CA, Moss B (2015). Comparative live bioluminescence imaging of monkeypox virus dissemination in a wild-derived inbred mouse (Mus musculus castaneus) and outbred African dormouse (Graphiurus kelleni). Virology 475, 150-8. https://doi.org/10.1016/j.virol.2014.11.015
PubMed ID 25462355 Pubmed Central ID 4280325
2. Earl PL, Americo JL, Moss B (2015). Genetic studies of the susceptibility of classical and wild-derived inbred mouse strains to monkeypox virus. Virology 481, 161-5. https://doi.org/10.1016/j.virol.2015.02.048

Produced to Committee on Energy and Commerce Pursuant to Oversight Request
Do Not Disclose Without Permission from Department of Health and Human Services

Machine Translated by Google

PubMed ID 25791934 Pubmed Central ID 4437815

3. Gjessing MC, Yutin N, Tengs T, Senkevich T, Koonin E, Rønning HP, Alarcon M, Ylving S, Lie KI, Saure B, Tran L, Moss B, Dale OB (2015). Salmon Gill Poxvirus, the Deepest Representative of the Chordopoxvirinae. J Virol 89, 9348-67. https://doi.org/10.1128/JVI.01174-15

PubMed ID 26136578 Pubmed Central ID 4542343

4. Liu SW, Katsafanas GC, Liu R, Wyatt LS, Moss B (2015). Poxvirus decapping enzymes enhance virulence by preventing the accumulation of dsRNA and the induction of innate antiviral responses. Cell Host Microbe 17, 320-331. https://doi.org/10.1016/j.chom.2015.02.002

PubMed ID 25766293 Pubmed Central ID 4359750

5. Reynolds SE, Moss B (2015). Characterization of a large, proteolytically processed cowpox virus membrane glycoprotein conserved in most chordopoxviruses. Virology 483, 209-17. https://doi.org/10.1016/j.virol.2015.04.014

PubMed ID 25980741 Pubmed Central ID 4516581

6. Sivan G, Ormanoglu P, Buehler EC, Martin SE, Moss B (2015). Identification of Restriction Factors by Human Genome-Wide RNA Interference Screening of Viral Host Range Mutants Exemplified by Discovery of SAMD9 and WDR6 as Inhibitors of the Vaccinia Virus K1L-C7L- Mutant. MBio 6, e01122. https://doi.org/10.1128/mBio.01122-15

PubMed ID 26242627 Pubmed Central ID 4526713

Produced to Committee on Energy and Commerce Pursuant to Oversight Request
Do Not Disclose Without Permission from Department of Health and Human Services

Machine Translated by Google

NIH Annual Intramural Research Report

ZIA AI000979-11

Report Title
Poxvirus pathogenesis and immunity

2016 Fiscal Year
October 01, 2015 - September 30, 2016

Principal Investigator
Bernard Moss, MD, PhD

Research Organization
Genetic Engineering Section

Lab Staff and Collaborators within the *Genetic Engineering Section*
Patricia Earl, PhD
Ruikang Liu, PhD
Gilad Silvan
Debasis Panda
Jeffrey L Americo, MS
Sara E Reynolds
Baoming Liu
Catherine Griffin

Collaborators from other NIAID organizations
There were 1 collaborators within NIAID

Timothy G Myers, PhD	Research Technologies Branch

Collaborators from other NIH organizations
There were 3 NIH collaborators from other Institutes/Centers

Eugen Christian Buehler, PhD	NHGRI
Madhu A Lal	NCATS
Pinar Tuzmen	NHGRI

Keywords
cowpox virus pathogenesis, poxvirus immunity, smallpox vaccine, monkeypox virus pathogenesis, orthopoxvirus pathogenesis, poxvirus pathogenesis, vaccinia virus pathogenesis, cell mediated immunity, cytokines, monoclonal antibodies

Goals and Objectives
The goals of this project are to increase our understanding of poxvirus pathogenesis and the basis for immunity to poxviruses. We are particularly interested in the members of the orthopoxvirus genus, which include variola virus (the causal agent of smallpox), vaccinia virus (used as the smallpox vaccine), cowpox virus (causes zoonotic infections) and monkeypox virus (causes of human monkeypox in parts of Africa).

Summary
Poxviruses comprise a large family of complex DNA viruses that have vertebrate and invertebrate hosts. Two poxviruses, variola virus and molluscum contagiosum virus, are specific human pathogens. Variola virus was the cause of smallpox until the latter was eradicated but is still feared because of potential use a biological weapon. Molluscum contagiosum virus causes benign skin lesions in immunocompetent infants and a more severe and widespread disease in immunodeficient adults. In addition, several animal poxviruses can be transmitted to humans as zoonosis. The most serious of these is monkeypox, which has an estimated human mortality of 1 to 10%. The poxviruses express a large number of host immune evasion genes that contribute to virulence. The purpose of this project is to increase our understanding of poxvirus pathogenesis and the basis for immunity to poxviruses. Human genome-wide RNAi screens were conducted to determine host factors that impact poxvirus replication.

Publications Generated during the 2016 Reporting Period
Ordered by publication type and then author name.

1. Liu R, Moss B (2016). Opposing Roles of Double-Stranded RNA Effector Pathways and Viral Defense Proteins Revealed with CRISPR-Cas9 Knockout Cell Lines and Vaccinia Virus Mutants. J Virol 90, 7864-79. https://doi.org/10.1128/JVI.00869-16

PubMed ID 27334583 Pubmed Central ID 4988158

Produced to Committee on Energy and Commerce Pursuant to Oversight Request
Do Not Disclose Without Permission from Department of Health and Human Services

Machine Translated by Google

NIH Annual Intramural Research Report

ZIA AI000979-12

Report Title
Poxvirus host interactions, pathogenesis and immunity

2017 Fiscal Year
October 01, 2016 - September 30, 2017

Principal Investigator
Bernard Moss, MD, PhD

Research Organization
Genetic Engineering Section

Lab Staff and Collaborators within the *Genetic Engineering Section*
Patricia Earl, PhD
Ruikang Liu, PhD
Gilad Silvan
Baoming Liu
Jeffrey L Americo, MS
Shira Gabriella Glushakow-Smith
Catherine Griffin

Collaborators from other NIH organizations
There were 3 NIH collaborators from other Institutes/Centers

Eugen Christian Buehler, PhD	NHGRI
Madhu A Lal	NCATS
Pinar Tuzmen	NHGRI

Keywords
cowpox virus pathogenesis, poxvirus immunity, smallpox vaccine, monkeypox virus pathogenesis, orthopoxvirus pathogenesis, poxvirus pathogenesis, vaccinia virus pathogenesis, cell mediated immunity, cytokines, monoclonal antibodies

Goals and Objectives
The goals of this project are to increase our understanding of poxvirus pathogenesis and the basis for immunity to poxviruses. We are particularly interested in the members of the orthopoxvirus genus, which include variola virus (the causal agent of smallpox), vaccinia virus (used as the smallpox vaccine), cowpox virus (causes zoonotic infections) and monkeypox virus (causes of human monkeypox in parts of Africa).

Summary
Poxviruses comprise a large family of complex DNA viruses that have vertebrate and invertebrate hosts. Two poxviruses, variola virus and molluscum contagiosum virus, are specific human pathogens. Variola virus was the cause of smallpox until the latter was eradicated but is still feared because of potential use a biological weapon. Molluscum contagiosum virus causes benign skin lesions in immunocompetent infants and a more severe and widespread disease in immunodeficient adults. In addition, several animal poxviruses can be transmitted to humans as zoonosis. The most serious of these is monkeypox, which has an estimated human mortality of 1 to 10%. The poxviruses express a large number of host immune evasion genes that contribute to virulence. The purpose of this project is to increase our understanding of poxvirus pathogenesis and the basis for immunity to poxviruses. Human genome-wide RNAi screens were conducted to determine host factors that impact poxvirus replication.

Publications Generated during the 2017 Reporting Period
Ordered by publication type and then author name.

1. Americo JL, Earl PL, Moss B (2017). Droplet digital PCR for rapid enumeration of viral genomes and particles from cells and animals infected with orthopoxviruses. Virology 511, 19-22. https://doi.org/10.1016/j.virol.2017.08.005

PubMed ID 28802157 Pubmed Central ID 5623639

Produced to Committee on Energy and Commerce Pursuant to Oversight Request
Do Not Disclose Without Permission from Department of Health and Human Services

Machine Translated by Google

2. Earl PL, Americo JL, Moss B (2017). Insufficient Innate Immunity Contributes to the Susceptibility of the Castaneous Mouse to Orthopoxvirus Infection. J Virol 91. https://doi.org/10.1128/JVI.01042-17

PubMed ID 28747505 Pubmed Central ID 5599762

3. Reynolds SE, Earl PL, Minai M, Moore I, Moss B (2017). A homolog of the variola virus B22 membrane protein contributes to ectromelia virus pathogenicity in the mouse footpad model. Virology 501, 107-114. https://doi.org/10.1016/j.virol.2016.11.010

PubMed ID 27898336 Pubmed Central ID 5201442

Produced to Committee on Energy and Commerce Pursuant to Oversight Request
Do Not Disclose Without Permission from Department of Health and Human Services

Machine Translated by Google

NIH Annual Intramural Research Report

ZIA AI000979-13

Report Title
Poxvirus host interactions, pathogenesis and immunity

2018 Fiscal Year
October 01, 2017 - September 30, 2018

Principal Investigator
Bernard Moss, MD, PhD

Research Organization
Genetic Engineering Section

Lab Staff and Collaborators within the *Genetic Engineering Section*
Patricia Earl, PhD
Ruikang Liu, PhD
Chen Peng, PhD
Jeffrey L Americo, MS
Gilad Silvan
Shira Gabriella Glushakow-Smith
Catherine Griffin

Collaborators from other NIH organizations
There were 3 NIH collaborators from other Institutes/Centers

Eugen Christian Buehler, PhD	NHGRI
Madhu A Lal	NCATS
Pinar Tuzmen	NHGRI

Keywords
cowpox virus pathogenesis, poxvirus immunity, smallpox vaccine, monkeypox virus pathogenesis, orthopoxvirus pathogenesis, poxvirus pathogenesis, vaccinia virus pathogenesis, cell mediated immunity, cytokines, monoclonal antibodies

Goals and Objectives
The goals of this project are to increase our understanding of poxvirus pathogenesis and the basis for immunity to poxviruses. We are particularly interested in the members of the orthopoxvirus genus, which include variola virus (the causal agent of smallpox), vaccinia virus (used as the smallpox vaccine), cowpox virus (causes zoonotic infections) and monkeypox virus (causes of human monkeypox in parts of Africa).

Summary
Poxviruses comprise a large family of complex DNA viruses that have vertebrate and invertebrate hosts. Two poxviruses, variola virus and molluscum contagiosum virus, are specific human pathogens. Variola virus was the cause of smallpox until the latter was eradicated but is still feared because of potential use a biological weapon. Molluscum contagiosum virus causes benign skin lesions in immunocompetent infants and a more severe and widespread disease in immunodeficient adults. In addition, several animal poxviruses can be transmitted to humans as zoonosis. The most serious of these is monkeypox, which has an estimated human mortality of 1 to 10%. The poxviruses express a large number of host immune evasion genes that contribute to virulence. The purpose of this project is to increase our understanding of poxvirus pathogenesis and the basis for immunity to poxviruses. Human genome-wide RNAi screens were conducted to determine host factors that impact poxvirus replication.

Publications Generated during the 2018 Reporting Period
Ordered by reference within the summary, then by publication type and author name.

1. Liu R, Moss B (2018). Vaccinia Virus C9 Ankyrin Repeat/F-Box Protein Is a Newly Identified Antagonist of the Type I Interferon-Induced Antiviral State. J Virol 92. https://doi.org/10.1128/JVI.00053-18

Produced to Committee on Energy and Commerce Pursuant to Oversight Request
Do Not Disclose Without Permission from Department of Health and Human Services

Machine Translated by Google

2. Sivan G, Ormanoglu P, Buehler EC, Martin SE, Moss B (2017). Erratum for Sivan et al, "Identification of Restriction Factors by Human Genome-Wide RNA Interference Screening of Viral Host Range Mutants Exemplified by Discovery of SAMD9 and WDR6 as Inhibitors of the Vaccinia Virus K1L⁻C7L⁻ Mutant". MBio 8. https://doi.org/10.1128/mBio.01735-17

Produced to Committee on Energy and Commerce Pursuant to Oversight Request
Do Not Disclose Without Permission from Department of Health and Human Services

Machine Translated by Google

NIH Annual Intramural Research Report

ZIA AI000979-14

Report Title
Poxvirus host interactions, pathogenesis and immunity

2019 Fiscal Year
October 01, 2018 - September 30, 2019

Principal Investigator
Bernard Moss, MD, PhD

Research Organization
Genetic Engineering Section

Lab Staff and Collaborators within the *Genetic Engineering Section*
Patricia Earl, PhD
Jeffrey L Americo, MS
Ruikang Liu, PhD
Chen Peng, PhD
David John Villani
Wei Xiao
Catherine Griffin

Collaborators from other NIH organizations
There were 3 NIH collaborators from other Institutes/Centers

Eugen Christian Buehler, PhD	NHGRI
Madhu A Lal	NCATS
Pinar Tuzmen	NHGRI

External Collaborator
There was one External Collaborator

Paul Gershon, PhD	University of California, Irvine, Molecular Biology and Biochemistry

Keywords
cowpox virus pathogenesis, poxvirus immunity, smallpox vaccine, monkeypox virus pathogenesis, orthopoxvirus pathogenesis, poxvirus pathogenesis, vaccinia virus pathogenesis, cell mediated immunity, cytokines, monoclonal antibodies

Goals and Objectives
The goals of this project are to increase our understanding of poxvirus pathogenesis and the basis for immunity to poxviruses. We are particularly interested in the members of the orthopoxvirus genus, which include variola virus (the causal agent of smallpox), vaccinia virus (used as the smallpox vaccine), cowpox virus (causes zoonotic infections) and monkeypox virus (causes of human monkeypox in parts of Africa).

Summary
Poxviruses comprise a large family of complex DNA viruses that have vertebrate and invertebrate hosts. Two poxviruses, variola virus and molluscum contagiosum virus, are specific human pathogens. Variola virus was the cause of smallpox until the latter was eradicated but is still feared because of potential use a biological weapon. Molluscum contagiosum virus causes benign skin lesions in immunocompetent infants and a more severe and widespread disease in immunodeficient adults. In addition, several animal poxviruses can be transmitted to humans as zoonosis. The most serious of these is monkeypox, which has an estimated human mortality of 1 to 10%. The poxviruses express a large number of host immune evasion genes that contribute to virulence. The purpose of this project is to increase our understanding of poxvirus pathogenesis and the basis for immunity to poxviruses. Human genome-wide RNAi screens were conducted to determine host factors that impact poxvirus replication.

Publications Generated during the 2019 Reporting Period
Ordered by publication type and then author name.

1. Liu R, Mendez-Rios JD, Peng C, Xiao W, Weisberg AS, Wyatt LS, Moss B (2019). SPI-1 is a missing host-range factor required for replication of the attenuated modified vaccinia Ankara

Produced to Committee on Energy and Commerce Pursuant to Oversight Request
Do Not Disclose Without Permission from Department of Health and Human Services

Machine Translated by Google

(MVA) vaccine vector in human cells. PLoS Pathog 15, e1007710.
https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1007710

PubMed ID 31145755 Pubmed Central ID 6542542

Produced to Committee on Energy and Commerce Pursuant to Oversight Request
Do Not Disclose Without Permission from Department of Health and Human Services

Machine Translated by Google

NIH Annual Intramural Research Report

ZIA AI000979-15

Report Title
Poxvirus host interactions, pathogenesis and immunity

2020 Fiscal Year
October 01, 2019 - September 30, 2020

Principal Investigator
Bernard Moss, MD, PhD

Research Organization
Genetic Engineering Section

Lab Staff and Collaborators within the *Genetic Engineering Section*
Tatiana Georgia Koonin, PhD
Ruikang Liu, PhD
Patricia Earl, PhD
Jeffrey L Americo, MS
Catherine Griffin
Andrea S Weisberg, MS
Wei Xiao

External Collaborator
There was one External Collaborator
Paul Gershon — University of California, Irvine, Molecular Biology and Biochemistry

Keywords
cowpox virus pathogenesis, poxvirus immunity, smallpox vaccine, monkeypox virus pathogenesis, orthopoxvirus pathogenesis, poxvirus pathogenesis, vaccinia virus pathogenesis, cell mediated immunity, cytokines, monoclonal antibodies

Goals and Objectives
The goals of this project are to increase our understanding of poxvirus host interactions, pathogenesis and the basis for immunity to poxviruses. We are particularly interested in the members of the orthopoxvirus genus, which include variola virus (the causal agent of smallpox), vaccinia virus (used as the smallpox vaccine), cowpox virus (causes zoonotic infections) and monkeypox virus (causes of human monkeypox in parts of Africa).

Summary
Poxviruses comprise a large family of complex DNA viruses that have vertebrate and invertebrate hosts. Two poxviruses, variola virus and molluscum contagiosum virus, are specific human pathogens. Variola virus was the cause of smallpox until the latter was eradicated but is still feared because of potential use a biological weapon. Molluscum contagiosum virus causes benign skin lesions in immunocompetent infants and a more severe and widespread disease in immunodeficient adults. In addition, several animal poxviruses can be transmitted to humans as zoonosis. The most serious of these is monkeypox, which has an estimated human mortality of 1 to 10%. The poxviruses express a large number of host immune evasion genes that contribute to virulence. The purpose of this project is to increase our understanding of poxvirus host interactions, pathogenesis and the basis for immunity to poxviruses. Human genome-wide RNAi screens were conducted to determine host factors that impact poxvirus replication.

The followin advances were made in the current year. The wild-derived CAST mouse is an excellent small animal model for studying the pathogenicity of MPXV and related orthopoxviruses including vaccinia virus (VACV) and for evaluating therapeutics. We previously found that the susceptibility of CAST mice is correlated with low numbers of natural killer (NK) cells and a delayed interferon-gamma response. Here we showed that in vivo administration of the cytokine IL-15 transiently raised NK cell numbers and protected CAST mice from systemic infections with VACV and MPXV. CAST mouse NK cells that were purified and expanded in vitro with IL-15 also provided protection, further demonstrating the important role of NK cells. The rapid decline in NK cell numbers following cessation of IL-15 administration or NK cell transfer suggests that a low level of NK cell

Produced to Committee on Energy and Commerce Pursuant to Oversight Request
Do Not Disclose Without Permission from Department of Health and Human Services

Machine Translated by Google

homeostasis contributes to the susceptibility of CAST mice to virus infection.

Gene inactivation is an important driver of orthopoxirus evolution. Whereas cowpox virus contains intact orthologs of genes present in each orthopoxvirus species, numerous genes are inactivated in all other members of the genus. Inactivation of additional genes can occur upon extensive passaging of orthopoxviruses in cell culture leading to attenuation in vivo, a strategy for making vaccines. Whether inactivation of multiple viral genes enhances replication in the host cells or has a neutral effect is unknown in most cases. Using an experimental evolution protocol involving serial passages of an attenuated vaccinia virus, rapid acquisition of inactivating frameshift mutations occurred. After only 10 passage rounds, the starting attenuated vaccinia virus was displaced by viruses with one fixed mutation and one or more additional mutations. The frequency of multiple inactivating mutations during experimental evolution simulates their acquisition during normal evolution and extensive virus passaging to make vaccine strains.

Publications Generated during the 2020 Reporting Period

Ordered by publication type and then author name.

1. Earl PL, Americo JL, Moss B (2020). Natural killer cells expanded in vivo or ex vivo with IL-15 overcomes the inherent susceptibility of CAST mice to lethal infection with orthopoxviruses. PLoS Pathog 16, e1008505. https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1008505

   PubMed ID 32320436 Pubmed Central ID 7197867

2. Liu R, Olano LR, Mirzakhanyan Y, Gershon PD, Moss B (2019). Vaccinia Virus Ankyrin-Repeat/F-Box Protein Targets Interferon-Induced IFITs for Proteasomal Degradation. Cell Rep 29, 816-828.e6. https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.09.039

   PubMed ID 31644906 Pubmed Central ID 6876622

3. Senkevich TG, Zhivkoplias EK, Weisberg AS, Moss B (2020). Inactivation of Genes by Frameshift Mutations Provides Rapid Adaptation of an Attenuated Vaccinia Virus. J Virol 94. https://doi.org/10.1128/JVI.01053-20

   PubMed ID 32669330 Pubmed Central ID 7459559

Produced to Committee on Energy and Commerce Pursuant to Oversight Request
Do Not Disclose Without Permission from Department of Health and Human Services

Machine Translated by Google

NIH Annual Intramural Research Report

ZIA AI000979-16

Report Title
Poxvirus host interactions, pathogenesis and immunity

2021 Fiscal Year
October 01, 2020 - September 30, 2021

Principal Investigator
Bernard Moss, MD, PhD

Research Organization
Genetic Engineering Section

Lab Staff and Collaborators within the *Genetic Engineering Section*
Tatiana Georgia Koonin, PhD
Ruikang Liu, PhD
Patricia Earl, PhD
Jeffrey L Americo, MS
Catherine Griffin
Andrea S Weisberg, MS
Wei Xiao

Collaborators from other NIH organizations
There were 3 NIH collaborators from other Institutes/Centers

Eugene Victor Koonin, PhD	NLM
Yuri Igorevich Wolf, PhD	NLM
Nataliya Yutin, PhD	NLM

External Collaborator
There was one External Collaborator

Paul Gershon	University of California, Irvine, Molecular Biology and Biochemistry

Keywords
cowpox virus pathogenesis, poxvirus immunity, smallpox vaccine, monkeypox virus pathogenesis, orthopoxvirus pathogenesis, poxvirus pathogenesis, vaccinia virus pathogenesis, cell mediated immunity, cytokines, monoclonal antibodies

Goals and Objectives
The goals of this project are to increase our understanding of poxvirus host interactions, pathogenesis and the basis for immunity to poxviruses. We are particularly interested in the members of the orthopoxvirus genus, which include variola virus (the causal agent of smallpox), vaccinia virus (used as the smallpox vaccine), cowpox virus (causes zoonotic infections) and monkeypox virus (causes of human monkeypox in parts of Africa).

Summary
Poxviruses comprise a large family of complex DNA viruses that have vertebrate and invertebrate hosts. Two poxviruses, variola virus and molluscum contagiosum virus, are specific human pathogens. Variola virus was the cause of smallpox until the latter was eradicated but is still feared because of potential use a biological weapon. Molluscum contagiosum virus causes benign skin lesions in immunocompetent infants and a more severe and widespread disease in immunodeficient adults. In addition, several animal poxviruses can be transmitted to humans as zoonosis. The most serious of these is monkeypox, which has an estimated human mortality of 1 to 10%. The poxviruses express a large number of host immune evasion genes that contribute to virulence. The purpose of this project is to increase our understanding of poxvirus host interactions, pathogenesis and the basis for immunity to poxviruses. Human genome-wide RNAi screens were conducted to determine host factors that impact poxvirus replication.

During the past year we took advantage of the 235 available unique complete genome sequences of Orthopoxviruses (ORPV) and reannotated the approximately 200 genes of each to provide the first uniform gene nomenclature. We focused on the approximately 100 accessory genes, predicting the functions of uncharacterized genes, and reconstructed the history of their gain and loss during

Produced to Committee on Energy and Commerce Pursuant to Oversight Request
Do Not Disclose Without Permission from Department of Health and Human Services

Machine Translated by Google

the evolution of ORPV. Most of the accessory genes were acquired in three major waves antedating the origin of ORPV from chordopoxviruses. The evolution of ORPV themselves was dominated by gene loss, with numerous genes lost at the base of each major group of ORPV. Examination of pairs of ORPV accessory genes that were either often or rarely lost concurrently during ORPV evolution allowed prediction of different types of functional interactions.

The MVA host range restriction is exceptional in that synthesis of the abundant viral proteins appears unaffected, but morphogenesis of virus particles is abortive. Despite the importance of the host range restriction for vaccine safety, the basis for this antiviral effect has remained an enigma. We demonstrated that the zinc finger antiviral protein (ZAP) is a specific host restriction factor for replication of MVA in human cells. Moreover, the intact vaccinia virus C16 protein, which was disrupted during the attenuation of MVA, sequesters ZAP in cytoplasmic punctae, and effectively counteracts the inhibitory effects of ZAP.

Publications Generated during the 2021 Reporting Period

Ordered by reference within the summary, then by publication type and author name.

1. Senkevich TG, Yutin N, Wolf YI, Koonin EV, Moss B (2021). Ancient Gene Capture and Recent Gene Loss Shape the Evolution of Orthopoxvirus-Host Interaction Genes. mBio 12, e0149521. https://doi.org/10.1128/mBio.01495-21

2. Peng C, Wyatt LS, Glushakow-Smith SG, Lal-Nag M, Weisberg AS, Moss B (2020). Zinc-finger antiviral protein (ZAP) is a restriction factor for replication of modified vaccinia virus Ankara (MVA) in human cells. PLoS Pathog 16, e1008845. https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1008845

Produced to Committee on Energy and Commerce Pursuant to Oversight Request
Do Not Disclose Without Permission from Department of Health and Human Services

Machine Translated by Google

NIH Annual Intramural Research Report

ZIA AI000979-17

Report Title
Poxvirus host interactions, pathogenesis and immunity

2022 Fiscal Year
October 01, 2021 - September 30, 2022

Principal Investigator
Bernard Moss, MD, PhD

Research Organization
Genetic Engineering Section

Lab Staff and Collaborators within the *Genetic Engineering Section*
Tatiana Georgia Koonin, PhD
Patricia Earl, PhD
Jeffrey L Americo, MS
Catherine Griffin
Wei Xiao
Andrea S Weisberg, MS
Huibin Yu, PhD

Collaborators from other NIH organizations
There were 2 NIH collaborators from other Institutes/Centers

Eugene Victor Koonin, PhD	NLM
Wolfgang Resch, PhD	CIT

Keywords
cowpox virus pathogenesis, poxvirus immunity, smallpox vaccine, monkeypox virus pathogenesis, orthopoxvirus pathogenesis, poxvirus pathogenesis, vaccinia virus pathogenesis, cell mediated immunity, cytokines, monoclonal antibodies

Goals and Objectives
The goals of this project are to increase our understanding of poxvirus host interactions, pathogenesis and the basis for immunity to poxviruses. We are particularly interested in the members of the orthopoxvirus genus, which include variola virus (the causal agent of smallpox), vaccinia virus (used as the smallpox vaccine), cowpox virus (causes zoonotic infections) and monkeypox virus (causes of human monkeypox in parts of Africa).

Summary
Poxviruses comprise a large family of complex DNA viruses that have vertebrate and invertebrate hosts. Two poxviruses, variola virus and molluscum contagiosum virus, are specific human pathogens. Variola virus was the cause of smallpox until the latter was eradicated but is still feared because of potential use a biological weapon. Molluscum contagiosum virus causes benign skin lesions in immunocompetent infants and a more severe and widespread disease in immunodeficient adults. In addition, several animal poxviruses can be transmitted to humans as zoonosis. The most serious of these is monkeypox, which has an estimated human mortality of 1 to 10%. The poxviruses express a large number of host immune evasion genes that contribute to virulence. The purpose of this project is to increase our understanding of poxvirus host interactions, pathogenesis and the basis for immunity to poxviruses. Human genome-wide RNAi screens were conducted to determine host factors that impact poxvirus replication.

During the past year we took advantage of the 235 available unique complete genome sequences of Orthopoxviruses (ORPV) and reannotated the approximately 200 genes of each to provide the first uniform gene nomenclature. We focused on the approximately 100 accessory genes, predicting the functions of uncharacterized genes, and reconstructed the history of their gain and loss during the evolution of ORPV. Most of the accessory genes were acquired in three major waves antedating the origin of ORPV from chordopoxviruses. The evolution of ORPV themselves was dominated by gene loss, with numerous genes lost at the base of each major group of ORPV. Examination of pairs of ORPV accessory genes that were either often or rarely lost concurrently

Produced to Committee on Energy and Commerce Pursuant to Oversight Request
Do Not Disclose Without Permission from Department of Health and Human Services

Machine Translated by Google

during ORPV evolution allowed prediction of different types of functional interactions.

Publications Generated during the 2022 Reporting Period

Ordered by publication type and then author name.

1. Liu R, Americo JL, Earl PL, Villani J, Cotter CA, Moss B (2022). Interferon α/β Decoy Receptor Encoded by a Variant in the Dryvax Smallpox Vaccine Contributes to Virulence and Correlates with Severe Vaccine Side Effects. mBio 13, e0010222. https://doi.org/10.1128/mbio.00102-22

   PubMed ID 35189701 Pubmed Central ID 8903894

2. Moss B, Smith GL (2021). Research with variola virus after smallpox eradication: Development of a mouse model for variola virus infection. PLoS Pathog 17, e1009911. https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1009911

   PubMed ID 34547026 Pubmed Central ID 8454959

3. Senkevich TG, Yutin N, Wolf YI, Koonin EV, Moss B (2021). Ancient Gene Capture and Recent Gene Loss Shape the Evolution of Orthopoxvirus-Host Interaction Genes. mBio 12, e0149521. https://doi.org/10.1128/mBio.01495-21

   PubMed ID 34253028 Pubmed Central ID 8406176

Produced to Committee on Energy and Commerce Pursuant to Oversight Request
Do Not Disclose Without Permission from Department of Health and Human Services

Machine Translated by Google